UNIVERSITE DE BORDEAUX
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1945-1946 — N° 139

# L'IMPLANTATION D'HORMONE MALE DANS LE TRAITEMENT DES MÉNO-MÉTRORRAGIES FONCTIONNELLES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 26 Juillet 1946

PAR

André-Louis-Joseph PALLU

Né le 15 Avril 1915, à Marciac (Gers)

Examinateurs de la Thèse

MM. LOUBAT, professeur, *Président*
VILLEMIN, professeur
DESPONS, agrégé
MAGENDIE, agrégé
*Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE J. PECHADE
20, rue Margaux, 20

1946

**PALLU** (André-Louis-Joseph)

L'implantation d'hormone mâle dans le traitement des méno-métrorragies fonctionnelles. — Bordeaux, Impr. J. Pechade, 1946, in-8°, 90 p.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 139*)

**PALLU** (André-Louis-Joseph)

L'implantation d'hormone mâle dans le traitement des méno-métrorragies fonctionnelles. — Bordeaux, Impr. J. Pechade, 1946, In-8°, 90 p.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 139*)

**PALLU** (André-Louis-Joseph)

L'implantation d'hormone mâle dans le traitement des méno-métrorragies fonctionnelles. — Bordeaux, Impr. J. Pechade, 1946, In-8°, 90 p.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 139*)

**PALLU** (André-Louis-Joseph)

L'implantation d'hormone mâle dans le traitement des méno-métrorragies fonctionnelles. — Bordeaux, Impr. J. Pechade, 1946, In-8°, 90 p.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 139*)

UNIVERSITE DE BORDEAUX
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1945-1946 — N° 139

# L'IMPLANTATION D'HORMONE MALE DANS LE TRAITEMENT DES MÉNO-MÉTRORRAGIES FONCTIONNELLES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 26 Juillet 1946

PAR

André-Louis-Joseph PALLU

Né le 15 Avril 1915, à Marciac (Gers)

Examinateurs de la Thèse : MM. LOUBAT, professeur, *Président* ; VILLEMIN, professeur ; DESPONS, agrégé ; MAGENDIE, agrégé — *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE J. PECHADE
20, rue Margaux, 20

1946

# FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

**DOYEN :** M. DUPÉRIÉ

**ASSESSEUR :** M. LABAT

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DENIGÈS, BEILLE, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET. PERY,

## PROFESSEURS :

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Clinique médicale | N. | Zoologie et parasitologie | SIGALAS. |
| id. | DUPÉRIÉ. | Médecine expérimentale | AUBERTIN |
| Clinique chirurgicale et Gynécologique | CHARRIER | Clinique ophtalmologique | BEAUVIEUX. |
| Clinique chirurgicale | PAPIN. | Clinique chirurg. infantile et orthopedie | LOUBAT. |
| Clinique d'Accouchements | RIVIÈRE. | Clinique des maladies infectieuses | DAMADE. |
| Anatomie pathologique et microscopie clinique | DE GRAILLY. | Chimie biologique et médicale | MACHEBŒUF. |
| Anatomie | VILLEMIN. | Physique médicale et pharmaceutique | N. |
| Anatomie générale et histologie | G. DUBREUIL. | Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques | BONNIN. |
| Hygiène | N. | Clinique des malad. cutanées et syphilitiques | JOULIA. |
| Médecine légale et déontologie | DERVILLEE. | Clinique des maladies des voies urinaires | DARGET. |
| Electroradiologie et clin. d'électricité médicale | RÉCHOU. | Clinique des malad. nerveuses et mentales | DELMAS-MARSALET |
| Chimie | CHELLE. | Clinique d'oto-rhino-laryngologie | PORTMANN |
| Botanique et matière médicale | GOLSE. | Toxicologie et hygiène appliquée | LABAT. |
| Pharmacie | VITTE. | Hydrologie thérapeutique et climatologie | CREYX. |
| Physiologie | FABRE. | Clinique odonto-stomatologique | DUBECQ. |
| Clin. méd. des mal. des enfants | FONTAN. | | |

PERRENS (Maladies mentales). FAUGÈRE (Obstetrique)

## AGRÉGÉS EN EXERCICE :

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Anatomie | DUFOUR. | Chirurgie générale | MAGENDIE. |
| Physiologie | N. | id. | POUYANNE. |
| Médecine Générale | PIÉCHAUD. | Obstétrique | N. |
| id. | N. | id. | MAHON. |
| id. | N. | Ophtalmologie | N. |
| id | BROUSTET. | Oto-rhino-laryngologie | DESPONS. |
| id. | N... | Dermatologie et syphiligraphie | N. |
| id. | SARIC. | Physique médicale | N... |
| id. | DUBARRY. | Chimie Générale pharmaceutique et toxicologie | CASTAGNOU. |
| Chirurgie Générale | N... | Histoire naturelle pharmaceutique | GIRARD. |
| id. | MASSÉ. | Pharmacie | MESNARD. |
| id. | N... | id. | N. |
| | | Histoire natur. médicale et parasitologie | N. |
| | | Histologie | BROUSSY |

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

## COURS COMPLÉMENTAIRES :

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Médecine opératoire | MASSÉ. | Botanique | GIRARD. |
| Accouchements | MAHON | Cryptogamie | GIRARD. |
| Puériculture | FAUGÈRE. | Pharmacie galénique | MESNARD. |
| Zoologie et parasitologie | N... | Bactériologie | MOUREAU. |
| Urologie | N... | Physiologie | Mlle ROUGIER |
| Législation pharmaceutique | POPLAWSKI. | Chimie biologique | TAYEAU. |
| Ophtalmologie | N... | Parasithologie et biologie appliqué | PAUTRIZEL. |
| Anatomie | J. BEAUVIEUX | Pathologie chirurgicale | J. VILLAR. CHAVANNAZ. |
| Chimie minérale | CASTAGNOU. | Electroradiologie | CAILLON. |

*Le Secrétaire de la Faculté :* ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

MORT POUR LA FRANCE

---

A MA MERE

Qui a guidé mes pas vers cette carrière.

Bien faible témoignage de mon affection et de ma profonde reconnaissance en échange des lourds sacrifices qu'elle s'est imposée pour moi.

---

A LA MEMOIRE DE MA GRAND'MERE

Qui fut pour moi une seconde mère.

---

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

---

A MA SŒUR ET MON BEAU-FRERE

---

A MON FRERE

---

A TOUTE MA FAMILLE

---

A TOUS MES AMIS

---

A TOUS LES CHIRURGIENS ET MEDECINS
DE L'HOPITAL DE DAX

---

A NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX

---

A Madame le Docteur Irène BERNARD

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et n'a pas hésité à mettre à notre disposition le fruit de son expérience de la gynécologie endocrinienne.

Qu'elle veuille bien trouver ici l'expression de nos sentiments respectueux et très reconnaissants.

---

A Monsieur le Professeur Agrégé MAGENDIE

Chirurgien des Hopitaux

Croix de Guerre

Qui nous a guidé dans la conduite de ce travail et n'a pas cessé de nous prodiguer ses conseils.

En témoignage de notre profonde gratitude.

---

A Monsieur le Professeur Agrégé DESPONS

Oto-Rhino-Laryngologiste des Hopitaux

Croix de Guerre

Médaille Militaire

Qui a bien voulu nous honorer de sa présence dans notre jury de thèse.

Hommage de respect et de reconnaissance.

---

A Monsieur le Professeur F. VILLEMIN

Professeur d'Anatomie

Chevalier de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre

Officier de l'Instruction Publique

Officier de Sainte Anne de Russie

Je ne sais, mon cher Maître, comment vous remercier de toutes les marques d'affection que vous m'avez témoignées durant mes années d'étude ; vous avez su m'entourer de toute votre sollicitude et n'avez jamais cessé de me prodiguer vos conseils.

Je suis heureux de pouvoir aujourd'hui vous exprimer ma respectueuse et inaltérable reconnaissance et mon fidèle attachement.

---

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUBAT

PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE

INFANTILE ET ORTHOPÉDIE

CHIRURGIEN DES HOPITAUX

MEMBRE ASSOCIÉ NATIONAL DE L'ACADÉMIE DE CHIRURGIE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Mon cher Maître, vous avez bien voulu me faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse en me faisant confiance. Ma gratitude n'en est que plus grande et s'ajoute au souvenir très vif que je garde de votre enseignement.

# AVANT-PROPOS

Depuis l'époque déjà lointaine où nous commencions nos études médicales, bien des évéments ont passé qui sont venus briser les projets que nous élaborions alors.

En effet, les changements que la guerre, la captivité, puis la remobilisation et enfin l'occupation en Allemagne, firent subir aux derniers mois de notre vie universitaire, ne nous ont pas permis d'atteindre avec rapidité le but que nous nous étions fixé, à savoir, une thèse longue et particulièrement documentée.

Ayant été amené à faire ce travail dans des circonstances peu favorables, nous nous excusons de sa briéveté, de sa documentation incomplète (n'ayant pu consulter toutes les revues médicales anglo-américaines parues depuis 1940, se rapportant à notre sujet) et nous regrettons de n'avoir pu apporter à sa préparation tous les soins que nous aurions voulu.

Nous espérons cependant que cette modeste étude du traitement des méno-métrorragies fonctionnelles, par la méthode des implantations hormonales, contribuera à faire mieux apprécier un genre de traitement relativement nouveau et capable de rendre les plus grands services.

Nous n'avons pas l'intention dans cet ouvrage de présenter les nombreuses observations ayant trait à toutes les méno-métrorragies traitées avec succès dans le service de clinique chirurgicale et gynécologique du Professeur Jeanneney.

Mais notre seul but est de publier les quelques observations particulièrement typiques où l'implantation de comprimés d'hormone mâle a donné les meilleurs résultats.

Avant de clore cette page sur un passé qui nous est cher, nous avons à remplir un pieux devoir, celui d'associer à notre travail le souvenir du regretté Professeur Jeanneney qui signa le sujet de cette thèse et nous encouragea dans sa poursuite peu de temps avant sa mort, alors qu'il était déjà cloué au lit par un mal implacable qui devait l'emporter prématurément.

Son œuvre sur la gynécologie endocrienne fut heureusement continuée dans son service de clinique chirurgicale de l'Hôpital Saint-André, par Madame le Docteur Irène Bernard qui, non seulement nous donna l'idée de cette thèse, mais nous aida grandement à sa rédaction. Nous l'en remercions bien vivement.

Nous adressons également nos très sincères remerciements à Monsieur le Professeur agrégé Magendie, pour l'accueil si bienveillant que nous avons toujours trouvé auprès de lui et dont les conseils et l'expérience, nous ont été si précieux dans l'élaboration de ce travail.

PREMIERE PARTIE

# L'IMPLANTATION HORMONALE

## I. — INTRODUCTION

Le problème de l'incorporation et de l'absorption par l'organisme, de drogues que nous introduisons dans le but d'influencer des fonctions ou de modifier favorablement des altérations matérielles présente encore, malgré les progrès réalisés, des lacunes que le biologiste ne sous-estime pas.

Si, en effet, l'introduction des injections parentérales et intraveineuses, constitue un véritable tournant dans l'art de guérir, c'est que supérieures en efficacité à l'absorption orale ou rectale, ces voies réalisent avec le maximum de rapidité le contact de la drogue avec le milieu intérieur ou les éléments effecteurs.

Plus encore, grâce à ces techniques qui épargnent les pertes dues aux multiples passages à travers les filtres et les barrages épithélio glandulaires, un important progrès économique a été rendu possible.

Mais ce double avantage de temps et d'épargne présente, dans certaines circonstances tout au moins, de sérieux revers. Il est en effet superflu de rappeler que si

l'incorporation parentérale et intraveineuse nous est le plus souvent extrêmement utile et parfois même impérieusement sollicitée, l'apport rapide et efficace de certaines substances médicamenteuses, est d'une durée relativement courte, sinon éphémère.

Est-il besoin de souligner que l'exemple de l'hormonothérapie est le plus frappant à ce sujet ?

L'élimination plus ou moins précipitée du surplus normal que les éléments sont capables d'absorber ou de métaboliser, ne témoigne-t-il pas de l'imperfection de cette méthode, elle aussi peu économique, nous obligeant à pratiquer de longues « cures ».

Or, c'est précisément pour remédier à ces inconvénients que depuis quelques années déjà, on s'est demandé, si en ayant recours, cette fois-ci, à des moyens permettant une absorption non plus accélérée, mais au contraire ralentie, et partant plus soutenue, l'efficacité thérapeutique n'en serait pas plus accrue.

En fait, les progrès techniques dans la fabrication de produits servant à l'hormonothérapie, ont montré que la durée de l'effet d'une préparation endocrine est presque toujours inversement proportionnel à sa solubilité dans les humeurs de l'organisme. L'administration par voie parentérale, d'œstrone ou d'œstradiol, sous forme de monobenzoate, pour ne prendre que cet exemple, est nettment préférable, son efficacité étant plus durable du fait de sa plus grande lenteur d'absorption au lieu d'injection.

L'hormonothérapie s'est en effet enrichie depuis huit années environ d'un nouveau procédé permettant une utilisation prolongée de la substance active nécesaire à l'équilibre de l'organisme. Jusqu'en 1937 on n'administrait les hormones que par voie buccale ou par injection intra musculaire. Les substances hormonales employées étaient incluses dans un excipient huileux qui assurait leur absorption plus lentement. Malgré cela, tout traitement hormo-

nal se heurtait à une première difficulté : la nécessité de continuer pendant un temps souvent prolongé et à un rythme variable les injections intra-musculaires ou sous-cutanées des substances hormonales, inconvénient dont l'importance ne doit pas nous échapper. Si l'on y joint les dépenses élevées qu'entraîne une telle thérapeutique, on comprend que cette double solution risque d'en limiter l'usage.

Ce sont là les raisons qui ont motivé l'emploi d'une nouvelle voie permettant l'introduction d'une dose élevée d'hormones sélectionnées, en laissant à l'organisme le soin de puiser dans ce dépôt les quantités nécessaires à ses besoins journaliers. Ainsi est née la technique d'implantation des pellets d'hormone (les Américains donnent ce nom à de petites masses cubiques ou rectangulaires obtenues en tassant les cristaux hormonaux) ; ce sont de petits comprimés.

A la lumière de ces faits établis expérimentalement, l'innovation apportée par D. Deanesly et A. Parkes qui utilisèrent les premiers, dans les traitements hormonaux, non plus les anciennes voies, mais tout simplement l'implantation sous-cutanée de substances hormonales sous forme de cristaux purifiés ou de comprimés, nous apparaît malgré sa réelle originalité comme une conséquence logique, un aboutissement naturel des efforts tendant à augmenter l'efficacité de notre hormonothérapie.

## II. — HISTORIQUE DE LA METHODE DES IMPLANTATIONS HORMONALES

C'est en 1937 que Deanesly et Parkes furent les véritables initiateurs de cette technique et c'est à eux que l'on doit les premières tentatives d'implantation de cris-

taux de substances androgènes chez l'animal. Ils commencèrent dès lors à publier leurs premiers essais.

Ils constatèrent que l'implantation sous-cutanée d'un comprimé d'œstrone ou de testostérone plus ou moins pur, manifestait et conservait son efficacité physiologique largement au delà des délais qu'on aurait pu prévoir. Ainsi un comprimé de 6 milligrammes de testostérone, implanté à un rat castré depuis 10 jours, témoignait de son efficacité durant une période de 130 jours environ. Avec des comprimés d'œstrone, le résultat fut aussi décisif. En effet l'implantation intra-musculaire d'un cristal d'œstrone pure, contenant 2 à 3 milligr. d'hormone, fut suffisante pour féminiser en 2 à 3 mois le plumage des coqs en expérience.

Après eux, en 1938, Schöller et Geterke montrèrent que les greffes de comprimés d'hormonnes avaient plus d'action chez le chapon que les injections sous-cutanées.

En 1939, Hamilton et Dorfindu montrèrent ensuite expérimentalement que l'implantation sous-cutanée de cristaux donnait, à doses égales, un rendement quatre fois supérieur à celui des injections en solution huileuse.

La même année Hamilton et Golden cherchant à provoquer la masculinisation chez les poules, arrivèrent au même résultat. Hartmann puis Vert, Drew et Lianworthy reprirent ces expériences chez les singes, Biskind et Mark chez les rats en 1940, avec des succès analogues.

L'intérêt de ces résultats, eu égard à la faible dose utilisée, est à peine nécessaire à souligner et très vite on en tenta l'application sur l'être humain.

Vert et Howard, les premiers, tentèrent l'implantation chez l'homme de perles de 3 milligr. de testostérone et furent d'abord déçus par les résultats obtenus.

Dans une seconde série d'expériences ils employèrent des doses beaucoup plus fortes allant jusqu'à 800 milligr. en un ou plusieurs comprimés qu'ils implantèrent à la

jambe, au bras, à la région dorsale, au scrotum et ils obtinrent alors chez 13 hypogénitaux des résultats remarquables.

Comme nous le verrons plus loin, les résultats encourageants des premières expériences de Deanesly et Parkes et de Vert et Howard, qui n'ont utilisé que des comprimés d'œstrone et de testostérone, incitèrent à la préparation de comprimés similaires à base de desoxycorticostérone ou d'insuline protamine zinc.

Mais avant de passer à l'étude des réalisations expérimentales et cliniques, résumons en ses traits essentiels la technique de la nouvelle méthode et la préparation des comprimés hormonaux.

---

## III. — PREPARATION DES COMPRIMES HORMONAUX

Au début, Deanesly et Parkes, ainsi que plus tard G. Hartmann et L. Geschickter ont eu recours à des cristaux d'œstrone ou de testostérone. En modifiant cette technique, Brock et Bruckery (1938) ont cru à la supériorité des sacs de collodion, contenant l'hormone sous une forme soluble, enfouis dans la cavité abdominale.

Mais bientôt, l'emploi des hormones sous forme de comprimés ou tablettes (les « Deanesly-Parkes pellets » des auteurs américains) s'est montré plus efficace et pratiquement plus convenable.

Pour les préparer, plusieurs dispositifs très simples et se basant sur le même principe, se sont montrés utilisables.

Le plus communément employé, est fait de deux solides rondelles d'acier, que 3 vis permettent de maintenir

l'une sur l'autre. La rondelle supérieure présente une dépression circulaire concentrique, au milieu de laquelle se trouvent une série de trous, dont chacun mesure 0 cm. 5 de profondeur et 0 cm. 13 de diamètre.

Le matériel hormonal, finement pulvérisé et bien enfoncé, grâce à une petite spatule, est comprimé avec un piston adéquat jusqu'à ce que chacun des trous soit complètement rempli.

Pour augmenter la solidité de la tablette la compression finale nécessite quelques coups secs de marteau, portés sur le piston placé à la surface comblée du trou. Il ne reste ensuite qu'à séparer les rondelles et à expulser, à l'aide du piston, le comprimé qui se présente comme un petit cylindre.

La grandeur ainsi que la quantité contenue dans les tablettes ainsi obtenues, est, on le devine, très variable car dépendant de l'ampleur du moulage utilisé. C'est ainsi que les auteurs utilisent aussi bien de petits comprimés d'environ 6 milligr. d'hormone, que de plus grands, oscillant entre 80 et 200 milligrammes, ayant une longueur de 6 à 7 millimètres ce qui représente une surface de 107 à 108 mètres carrés (G.W. Thorn, LL. Engel et H. Eisenberg).

Précisons encore qu'un bon comprimé hormonique ne doit pas être friable et que sa surface légèrement luisante, constitue une véritable garantie de la lenteur de l'absorption, condition essentielle du succès recherché par cette méthode.

### Autres fabrications de Comprimés hormonaux dits « pellets »

Les Laboratoires du Docteur Roussel après s'être basés sur le fait que la capacité de résorption était conditionnée par le rapport de la surface au volume, ont cherché quelle était la forme pratique, permettant le mieux

la fixité de ce rapport pendant la résorpton. Ils ont adopté avec la plupart des autres laboratoires spécialisés (Ciba, Cruet) la forme du disque aplati. Ses dimensions sont : diamètre 7 m/m., épaisseur centrale 3 m/m.

Quant à leur consistance, il fallait à la fois éviter, d'une part, trop de fragilité rendant la manipulation des comprimés délicate et leur écrasement possible, d'autre part, un excès de compacité pouvant gêner la résorption.

Par l'emploi d'une micro-presse, ils obtiennent des « pellets » d'une consistance optima et toujours semblables à eux-mêmes, ce qui est difficilement réalisable avec une compression non réglable.

Leur poids varie suivant l'hormone employée :

Pour la testostérone et le syncortyl les comprimés sont de 100 milligr.

Pour la progestérone les comprimés sont de 50 milligr.

Pour l'œstradiol les comprimés sont de 25 milligr.

Ce sont ces trois sortes de comprimés que nous employons couramment aux doses suivantes :

Œstradiol : 60 à 100 milligr.

Testotérone : 400 à 800 milligr.

Progestérone : 600 à 800 milligr.

---

## IV. — TECHNIQUE DES IMPLANTATIONS HORMONALES

A Bordeaux, dans le service de clinique chirurgicale et gynécologique du Professeur Jeanneney, Madame le Docteur Irène Bernard, assistante d'hormonologie gynécologique, après avoir longtemps utilisé l'appareillage de J.A. Huet, que nous décrirons un peu plus loin, emploie une

méthode qui nous a toujours donné d'excellents résultats par sa simplicité même.

La technique en est très simple ; elle ne réclame ni un local spécial comme l'est une salle d'opérations, ni une matériel important : un bistouri à lame étroite, des pinces du type Kocher, une sonde cannelée, peut-être un spéculum nasi, une aiguille à suture ou quelques agrafes de Michel, sont les seuls instruments nécessaires.

Mode opératoire :

Il s'agit d'un geste de petite chirurgie, qui exige la plus stricte asepsie ; gants et champs stériles, désinfection parfaite de la peau à la teinture d'iode ou au mercurochrome, sont les précautions indispensables si l'on veut eviter une élimination du comprimé, celle-ci étant fonction évidemment de l'asepsie absolue de l'implantation.

L'anesthésie locale suffit ; on emploiera de préférence la novocaïne simple, l'adrénaline risquant de masquer le saignement qu'il faut justement éviter (Ameline).

Le lieu d'élection varie avec les auteurs : fosse sous-épineuse, flancs, région sus-pubienne, région fessière. Nous préférons la région sus-pubienne. Celle-ci parait assez commode parce que, disposant en général d'un capiton graisseux, elle offre en outre l'avantage de dissimuler la cicatrice sous le revêtement pileux du Mont de Vénus.

Une fois les poils rasés et toute la région sus-pubienne badigeonnée largement à la teinture d'iode, une incision transversale de 3 à 4 cm. de long, parallèle au bord supérieur du pubis, permet d'aborder le tissu cellulaire sous-cutané, dans lequel on creuse à l'aide de la sonde cannelée un certain nombre de tunnels disposés en étoile à partir de l'incision ; il est facile de les élargir au besoin par l'introduction d'une pince de Kocher fermée, que l'on entr'ouve une fois en place. Le comprimé est ensuite délicatement poussé au fond de chaque couloir. Puis on vérifie s'ils sont bien isolés les uns des autres.

On suture ensuite la peau avec 3 agrafes de Michel et on pratique aussitôt un court pansement compressif.

Telle est la technique employée couramment par le Docteur Irène Bernard dans le service de clinique chirurgicale et gynécologique de l'hôpital Saint-André et dans sa clientèle privée.

Le Professeur agrégé Magendie préfère comme lieu d'implantation la région fessière haute, au-dessus de la ligne ilio-trochantérienne supérieure, au point de choix des injections intra-musculaires. C'est une région facile à maintenir aseptique (pas de poils) et de plus s'il y a une réaction douloureuse, il n'en résulte aucun empêchement fâcheux sur l'activité de la malade (marche) et pas de points de frottements (au-dessous de la ceinture).

Enfin il y a toujours, même chez les femmes maigres un tissu cellulaire adipeux abondant à ce niveau (ce qui n'est pas le cas dans la région sus-pubienne).

L'idée des auteurs qui avaient choisi la région sus-pubienne comme la plus voisine des organes récepteurs est purement théorique et ne répond à aucune réalité, les hormones étant brassées dans la circulation générale et non transmises par imprégnation de proche en proche.

### Différentes techniques d'Implantations hormonales.

Pour le Docteur Paul Michon, de Nancy, l'implantation de comprimés, destinée à remplacer dans les cas définis des séries d'injections hypodermiques, devrait se placer sur le même plan de simplicité dans l'exécution. Or, suivant son opinion, tel n'est point le cas, si, après incision cutanée, on pratique des décollements à la pince et que l'on tente d'y loger les comprimés jusqu'à 4 cm. environ de l'incision. En effet, dit-il, le comprimé rencontre dans son trajet, de multiples petits traches fibreux qui l'arrêtent. Tenu entre les mors d'une pince plate, il risque d'être écorné, voire écrasé au moindre effort de l'opérateur, qui doit recourir à un aide pour maintenir

béant l'orifice de son décollement, pratiquer celui-ci très large, en somme donner à son intervention un caractère traumatisant.

L'instrument qu'il propose et que nous avons quelquefois utilisé, est l'*appareillage* de *J.A. Huet,* de Paris, présenté et décrit par son auteur en mai 1943.

Il se compose :

1° D'un tube, de 6 cm. de long, gradué en centimètres, à lumière ovalaire, pouvant recevoir les comprimés hormonaux les plus volumineux, ceux de 125 milligr., à fortiori les plus petits ;

2° D'un mandrin, pointu à une extrémité, mousse à l'autre.

Après infiltration anesthésique locale sur une étendue suffisante, généralement en-dessous de la pointe de l'omoplate et un peu vers l'aisselle, et incision de la peau au bistouri sur 2 cm. au plus, le tube monté sur la pointe du mandrin est introduit dans la direction et à la profondeur voulues. Le mandrin est alors retiré, un comprimé est glissé dans le tube resté en place, puis il est poussé, à l'aide de l'extrémité mousse du mandrin, retourné bout à bout, jusque dans le tissu cellulaire sous-cutané, où il est abandonné.

Un second comprimé peut être introduit à côté du premier, mais on ne doit pas glisser deux comprimés simultanément dans le tube, sous peine d'enrayage. Ainsi le tube, formant tunnel, permet en peu de temps et avec le minimum de traumatisme de disposr la quantité totale requise de comprimés en rayons de roue autour de l'incision.

Autres Techniques d'implantations.

A l'hôpital Léopold-Bellan, de Paris, les Docteurs Ferrier et Desmaret utilisent une instrumentation un peu différente, composée :

1° D'un jeu de trocarts de calibre croissant ;

2° D'un tout petit bistouri emprunté à l'ophtalmologie ;

3° D'un petit speculum auri dont ils se servent comme entonnoir en l'adaptant sur le trocart de fort calibre ;

4° D'une seringue de 10 cc. munie d'une longue aiguille.

Ils font leurs inclusions sur la partie droite ou gauche de la région lombaire désinfectée comme à l'ordinaire et bordée par 4 champs stérilisés. Munis de gants stériles, ils pratiquent une anesthésie régionale en carré qui encadre la zone au centre de laquelle ils enfoncent l'aiguille dans le derme (à souligner). Puis ils insufflent de l'air en poussant peu à peu l'aiguille sur toute sa longueur. Ils tracent ainsi le chemin que va suivre le trocart de petit calibre qui vient prendre la place de l'aiguille, et par lequel ils continuent à insuffler de l'air. La dissociation intra-dermique obtenue, ils incisent sur quelques millimètres l'épiderme de chaque côté du trocart, ce qui permet d'introduire un trocart de plus grand calibre en le tenant parallèlement à l'épiderme sous lequel il fait saillie. Ils creusent de la sorte une galerie qu'ils élargissent chemin faisant transversalement. Bientôt, elle est prête à recevoir les comprimés ou la poudre d'hormone versés dans une cupule stérilisée et conduite dans le trocart grâce au petit entonnoir qui en prolonge l'extrémité libre. Pour plus de facilité en ce temps de l'inclusion, la patiente, couchée sur le ventre est invitée à se déplacer latéralement. La poudre introduite dans l'entonnoir glisse dans la lumière du trocart et s'y accumule. Un petit instrument, du calibre du trocart, mais aplati à son extrémité, permet aisément de refouler le contenu du trocart et de le tasser dans le fond de la galerie intradermique. Le retrait d'une petite partie du trocart assure la liberté de l'espace nécessaire à l'habitat de la dose d'hormones confiées au derme.

Le trocart retiré, la petite plaie est fortement tamponnée, arrêtant les quelques gouttes de sang qui peuvent faire issue par l'orifice. Un sparadrap applique ce pansement temporaire. La petite quantité de poudre ou de comprimé en se mélangeant au léger suintement qui résulte du traumatisme s'épaissit et constitue une pâte dense et tassée que le toucher perçoit.

---

## V. — DEVENIR DU « TRANSPLANT HORMONAL »

Il reste dans la méthode des implants sous-cutanés d'hormone solide, bien des écueils à éviter et bien des problèmes à résoudre. Celui de la résorption en particulier n'est pas le moindre. Il ne semble pas qu'il ait suffi qu'on donnat à ces comprimés une forme leur assurant une surface de résorption à peu près constante, pour qu'on put préjuger avec précision de l'avenir des implants. Le degré et le mode de compression sont sans doute fort importants à étudier, de même que le siège de l'implantation, la qualité des tissus, leur vascularisation et leur réaction aux comprimés implantés.

Une fois implanté, le comprimé cède, très lentement, probablement en raison directe de l'importance de la vascularisation qu'il contracte avec les tissus de « l'hôte » et par un véritable phénomène de fonte progressive, son réservoir hormonal.

Les nombreuses recherches faites à cet effet, montrent que le taux de l'absorption de ces comprimés varie non seulement d'un cas à l'autre, mais aussi avec l'hormone utilisée.

Ainsi, Deanesly et Parkes, implantant à des cobayes mâles, des comprimés d'œstrone pesant respectivement 8, 11, 16, 18 et 20 milligr., ont constaté 152 à 171 jours plus

tard lors d'une exploration, que les comprimés pesaient 5, 7, 12, 15 et 17 milligr.

En tenant compte du rythme de cette absorption, P.N.F. Bishop estime l'absorption hormonale quotidienne d'un comprimé d'œstrone à 0,4 ou 0,5 milligr., c'est-à-dire 4.000 à 5.000 unités internationales.

Les comprimés de progestérone, sont de règle, plus rapidement absorbés que ceux d'œstrone, d'œstradiol, de stilbœstrol ou de propionate de testostérone. H.H. Warwick et A.S. Parkes (1940) estiment que l'absorption mensuelle de ces derniers comprimés, réduit leur poids de 15 à 27 % en moyenne.

Pour la testostérone, A.A. Lœser note qu'après 101 jours, un comprimé pesant au moment de l'implantation 948 milligr. a perdu 376 milligr., et qu'un autre de 386 milligr. fut réduit, dans le même délai, de 369 millig. En dépit de la diversité apparente des faits, le taux d'absorption quotidienne de cette hormone, oscille dans les deux cas entre 365 et 375 milligrammes.

En définitive deux facteurs semblent intervenir d'une façon prépondérante dans le devenir des implants.

1° La forme des comprimés ;

2° La réaction locale des tissus.

1° *La forme des comprimés* à greffer a été très discutée. Leur capacité de résorption étant conditionnée par le rapport de la surface au volume, la plupart des auteurs adoptèrent, pour le calcul facile de cette surface, la forme de disques aplatis.

D'autres comme Scherens préfèrent de petits cylindres « en mines de crayon » ou même d'aiguilles creuses de volume et de surface connus, dont l'introduction sous-cutanée serait particulièrement simple. Il n'existe encore dans leur fabrication, au moins à notre connaissance, aucun élément de mesure du degré de compression ni de la

dureté des surfaces. Il semble que l'on puisse dans l'avenir, à l'aide de micropresses hydrauliques, réaliser une unité qui paraît nécessaire à l'étude de la résorption.

Par contre, l'étude de la dureté et de la compacité des comprimés qui nous paraît constituer un facteur important ne semble pas jusqu'ici avoir été étudiée.

2° *La réaction locale des tissus* aux cristaux a été particulièrement étudiée par Geist, Walte et Salmon à propos des hormones œstrogènes.

Ces auteurs trouvent une grande différence entre la réaction nodulaire qui entoure les cristaux isolés et la réaction fibreuse qui se forme au bout de quelques jours autour des comprimés.

Il s'agit d'une capsule fibreuse avasculaire, sans prolifération, ni atypie cellulaires. Elle s'oppose sans aucun doute dans une certaine mesure, à l'absorption de l'hormone, dont le taux diminue progressivement avec l'épaisseur croissante de cette surface protectrice. Après trois mois, en ce qui concerne les hormones œstrogènes, l'absorption srait, d'après Geist et Walter, tellement réduite que ses effets physiologiques seraient presque nuls.

La question du taux de résorption déjà étudiée par Deanesly et Parkes, puis par Geist, Walter et Salmon, fut reprise par Forbes qui en refit l'étude expérimentale complète chez l'animal et chez l'homme.

Ayant greffé chez le rat des comprimés cylindriques de 4 à 6 m/m. et d'un poids de 6 à 10 milligrammes, il put étudier par excisions successives le poids des implants après dessication jusqu'au 90e jour. Il put ainsi montrer qu'une résorption de 90 % était atteinte au 27e jour pour la methyltestostérone, au 51e jour pour le stilbœstrol, au 61e jour pour le propionate de testostérone et au 88e jour pour la progestérone.

La résorption quotidienne restant à peu près fixe pour chaque sorte d'hormone, cette rapidité est très diffé-

rente selon la qualité de l'hormone implantée. On voit que l'estérification de la testostérone diminue de moitié sa vitesse de résorption et que les implants de progestérone battent tous les records de longévité.

D'après notre expérience, on le verra à la lecture de nos observations, la testostérone pure est bien mieux tolérée que son ester propionate et son expulsion beaucoup plus rare.

D'ores et déjà nous pouvons affirmer que l'élimination d'un comprimé est surtout fonction de la nature du produit implanté. Les hormones estérifiées (propionate, acétate, etc...) sont beaucoup plus facilement éliminées que l'hormone pure.

Malgré toutes ces réserves et ces précisions d'apparence décevante, la valeur de la méthode nouvelle reste indiscutable. A côté des faits apportés par l'étude nosologique des implants, les faits cliniques demeurent et c'est sur eux, en définitive, comme nous allons le constater, qu'il faut surtout tabler.

Ils nous montrent que, malgré l'encapsulement fibreux, malgré les réactions tissulaires de voisinage, l'action thérapeutique des comprimés d'hormone implantés sous la peau est souvent très prolongée et au total fort heureuse, que les résultats, si l'on tient compte d'indications prudentes, en sont le plus souvent excellents, que leur usage supprime la sujetion des piqûres quotidiennes, permet une action meilleure et plus prolongée des hormones de synthèse, une utilisation plus complète, une économie considérable de substance requise et que ce procédé nouveau a apporté au total un progrès considérable aux méthodes d'hormono-thérapie.

DEUXIEME PARTIE

# TRAITEMENT DES MENO-METRORRAGIES FONCTIONNELLES PAR L'MPLANTATION D'HORMONE MALE

## I. — LES MENO-METRORRAGIES FONCTIONNELLES ET LEUR DIAGNOSTIC

Quand une femme en période d'activité sexuelle ou à l'époque de sa ménopause vient consulter son médecin pour des hémorragies génitales, l'examen clinique doit toujours être complet. Un diagnostic certain s'impose, car ces hémorragies peuvent être liées à une affection génitale caractérisée ou à une cause générale.

Aussi avant tout traitement hormonal, on doit s'assurer de l'état du système génital. On pratiquera dans ce but, soit une hystérosalpingographie, soit une hystéroscopie ou une hystérographie, qui pourront donner de précieux renseignements.

On étudiera également, avec soin, les conditions du système vasculaire et de l'appareil pulmonaire. On fera encore établir les temps de coagulation et de saignement, ainsi que la teneur en calcium du sang.

Ayant éliminé toutes les causes locales et générales, qui pourraient conditionner les hémorragies utérines chez ces malades, on pourra conclure à une méno-métrorragie fonctionnelle, qui elle, pourra être soumise à l'action de la testostérone sans danger pour le sujet traité.

Il est cependant nécessaire avant d'aborder cette étude, de signaler certaines hémorragies d'un caractère spécial :

1° *Les ménorragies hémogéniques,* qui correspondent à une prolongation du temps de saignement (temps de saignement normal, 3 minutes ; prolongé 7 à 8 minutes).

2° *Les ménorragies hémophiliques,* avec retard du temps de coagulation (temps normal 10 minutes).

Ces ménorragies associées sont les hémogéno-hémophilies.

Ces syndromes sont rares chez la femme adulte, fréquentes chez la jeune fille, en rapport avec des troubles de la fonction ovarienne non équilibrée, que l'on peut vérifier par l'aspect folliculinique atypique de la muqueuse utérine à la biopsie de l'endomètre.

3° *Les règles de quinzaine* dont l'étiologie est encore discutée. Béclère conclut à une infection chronique ; Seguy à de l'hyperfolliculinisme ; d'après Palmer ce serait de petites hémorragies, peut-être sur un terrain neuro-végétatif spécial, simple anomalie physiologique à condition qu'il n'y ait pas de douleur.

Définition.

On appelle méno-métrorragies fonctionnelles, des hémorragies sans lésion évidente du vagin, du col de l'utérus, de l'utérus (fibromyome, rétention placentaire, cancer) et des annexes (kystes ou tumeurs). Elles sont souvent d'origine ovarienne.

Cliniquement, elles se caractérisent par un retard de règles de 3, 4, 5, 6 semaines ; les seins sont douloureux, l'utérus congestionné, la sécrétion cervicale abondante. La

courbe thermique est au-dessous de 37° : c'est une indication précieuse qui permet de distinguer l'hémorragie inter-menstruelle et les règles.

Puis la malade saigne avec des caillots, le sang est rouge, l'utérus est congestionné, augmenté de volume. A l'hystérosalpingographie le contour est onduleux, alvéolaire. A la biopsie de l'endomètre, on trouve des signes d'action folliculinique (hyperplasie glandulo-kystique d'aspect folliculinique anormal).

L'hyperplasie glandulokystique est due à l'action prolongée de la folliculine, à laquelle ne succède pas l'action du progestérone. Il s'agit donc d'un déséquilibre entre les deux hormones ovariennes, déséquilibre consécutif à la persistance du follicule.

En somme, ce sont des anomalies cycliques avec alternances de phases d'aménorrhées et de métrorragies présentant tous les symptômes de l'action folliculinique exagérée.

C'est en général une lésion transitoire constatée surtout au moment de l'adolescence ou dans la période préménopausique, dont il faut savoir, par élimination, préciser le diagnostic, car ce pourrait être une erreur de faire un traitement mutilant.

En conclusion, la constatation de l'hyperplasie de l'endomètre par biopsie endo-utérine et le dosage des hormones œstrogènes sont les tests les plus constants de la surcharge folliculinique dans les cas obscurs des ménométrorragies fonctionnelles.

On peut affirmer que les connaissances acquises par les hormones ovariennes sont insuffisantes dans l'état actuel de la science pour expliquer les hémorragies utérines. Il faut admettre, comme pour l'hémorragie menstruelle, l'existence d'un facteur local, dont le trouble de fonction amène une perturbation de l'hémorragie menstruelle (facteur diastasique ou autre). Nous laissons la question en suspens.

## II. — L'IMPLANTATION D'HORMONE MALE DANS LES MENO-METRORRAGIES DE LA PUBERTE ET DE LA JEUNE FILLE

Nous ne ferons pas l'historique détaillée de l'hormone mâle ; qu'il nous suffise de rappeler que l'idée d'employer l'extrait testiculaire dans le traitement de certaines métrorragies, remonte aux débuts de l'opothérapie puisque dès 1802, Brown Sequard avait essayé de l'utiliser contre les fibromes. Mais les produits ingérés ou injectés alors n'étaient que peu actifs.

Pour atteindre un meilleur résultat il fallut attendre d'avoir des produits plus puissants. C'est en 1935 que Laqueur réussit à isoler une hormone cristallisée, chimiquement pure en soumettant à des transformations appropriées plusieurs centaines de kilos de testicules de taureau. Il baptisa cette hormone du nom de testostérone.

Quelques mois plus tard la synthèse de la testostérone était découverte, à partir du cholestérol, par Ruzieka en Suisse, et Roussel, en France.

Pour en augmenter l'activité, les chimistes procédèrent ensuite à son esthérification à l'aide d'acides organiques. De là sont nés : le propionate et l'acétate de testostérone. Mais, si en injection intra-musculaire le propionate et l'acétate se sont montrés nettement supérieurs, en implantation sous-cutanée les comprimés de testostérone libre ont donné de bien meilleurs résultats, en ce sens qu'ils sont rarement éliminés.

C'est Turpault qui, le premier, employa la testostérone dans le traitement des hémorragies fonctionnelles et des fibromes. D'abord en injections puis, bien vite, en implantations.

Les hémorragies qui bénéficient de l'hormone mâle sont surtout celles qui sont dues à un trouble hormonal le plus souvent ovarien.

C'est principalement à l'aurore et au crépuscule de la vie génitale que nous les rencontrons ; on connait depuis longtemps ces hémorragies de la jeune fille à la puberté et des femmes au voisinage de la ménopause ; mais jusqu'à ces dernières années on en ignorait l'origine réelle ; c'est seulement depuis 1940 que l'on commence à entrevoir les causes de ces pertes de sang.

Très schématiquement, il semble que si toutes les glandes à sécrétion interne peuvent avoir une action dans ces hémorragies, ce sont surtout l'hypophyse et l'ovaire qui jouent le rôle principal.

En ce qui concerne l'hypophyse nous avons appris par l'expérimentation que cette glande se développe et subit une transformation particulière quand on pratique l'ablation des testicules. Au contraire, la greffe de fragments testiculaires suffit à empêcher chez le castrat cette transformation de l'hypophyse. Il était logique de penser que la glande mâle agissait sur l'hypophyse par un mécanisme hormonal. Pour vérifier cette hypothèse, il a fallu attendre d'avoir à sa disposition une quantité suffisante de testostérone capable d'agir à de très fortes doses : c'est ce qui est advenu lorsque on a pu utiliser les comprimés hormonaux de 100 milligr. de testostérone en implantations successives (de 300 à 1.500 milligr. suivant les cas).

Pour l'ovaire nous rappelerons que schématiquement, il peut y avoir hyperfonctionnement ou hypofonctionnement pour les deux hormones à la fois (folliculine et lutéine) ; il peut aussi y avoir déséquilibre folliculo-lutéinique ; dans l'un ou l'autre de ces trois cas on peut observer des hémorragies utérines.

Peut-on traiter ces trois catégories de malades par l'hormone mâle ? Dans les cas d'hyperfonctionnement il faut répondre : oui, sans hésiter. La physiopathologie nous apprend, en effet, que sous l'influence d'une dose exagéré d'hormones ovariennes, et spécialement de folli-

culine, la muqueuse utérine prolifère plus fortement que normalement et peut donner naissance à des hémorragies plus ou moins abondantes. Nous savons d'autre part que l'on peut, par l'hormone mâle, équilibrer les corps œstrogènes existant dans l'économie. On peut aussi par ce moyen neutraliser les effets produits par une injection de folliculine ; il est possible, en particulier, d'arrêter l'hypertrophie folliculinique de l'endomètre et, par conséquent, tarir les hémorragies en implantant de la testostérone à doses suffisantes. Il est admis que d'une façon générale, 300 à 400 milligr. de testostérone en implantation, suffisent à atrophier l'endomètre.

Dans les cas d'hypofonctionnement ovarien, les métrorragies sont souvent dues au fait que l'utérus se contracte mal. La question est donc plus délicate ; il semble de prime abord paradoxal, d'essayer de neutraliser les hormones d'un ovaire qui déjà fonctionne d'une façon insuffisante, et cependant nous avons obtenu par l'hormone mâle des résultats intéressants dans les hémorragies de ce genre.

Plusieurs hypothèses sont permises : on peut penser qu'une dose même peu importante de testostérone a suffi à faire cesser une prolifération folliculinique déjà insuffisante et à produire l'arrêt de l'hémorragie en atrophiant l'endomètre.

Quelque soit l'explication adoptée, et malgré plusieurs résultats favorables nous croyons que, si l'hormone mâle peut être utile pour tarir ces hémorragies par insuffisance de l'ovaire, il est préférable ensuite, pour rétablir un cycle menstruel normal, d'injecter de la folliculine et de la lutéine en suivant un rythme et des doses convenables.

En injectant les hormones ovariennes seules, les résultats seront, dans l'ensemble, satisfaisants non seulement au point de vue hémorragique, mais en même temps nous remédierons à l'insuffisance de folliculine dont souf-

fre tout l'organisme et en particulier l'appareil génital hypoplasique, qui bien souvent se développera sous l'action de l'hormone œstrogène pour atteindre, dans certains cas heureux, son volume normal.

Les méno-métrorragies, peuvent également être dues à un déséquilibre dans l'apport des deux hormones ovariennes (folliculine et lutéine).

Le déséquilibre folliculo-lutéinique en faveur de la folliculine se rencontre souvent chez les jeunes filles, mais peut-être plus fréquemment encore au voisinage de la ménopause, c'est la période d'hyperfolliculinémie si bien décrite par Ascheim. Tous les jours le médecin est consulté pour des métrorragies de la cinquantaine. On ne trouve pas de polypes, pas de fibromes, ni cancer, simplement un utérus gros, une muqueuse hyperplasiée, une quantité de folliculine dépassant 400 unités internationales par litre d'urine. Il suffit de faire une seule implantation de 100 milligr. de testostérone pour arrêter les hémorragies, et même parfois les règles d'une façon définitive.

Dans certains cas, plus rares que les précédents, l'hémorragie utérine semble due, au contraire, à un déséquilibre folliculo-lutéinique par défaut de folliculine. Quand l'utérus manque de folliculine, les pertes de sang mensuelles peuvent donc se prolonger d'une façon anormale. Il semble, dans ces cas, illogique d'utiliser l'hormone mâle, et cependant la testostérone employée en injections cette fois, a pu arrêter quelques hémorragies et cela par un mécanisme analogue à celui dont nous avons parlé plus haut à propos de l'hypofonctionnement ovarien.

Enfin on a signalé au voisinage de la puberté des métrorragies fonctionnelles semblant sous la dépendance de la syphilis. Mais qu'il s'agisse de gonococcie ou de syphilis produisant des troubles glandulaires, causes de l'hémorragie, la testostérone pourra arrêter la perte de sang; cependant il importe en pareil cas, de s'attaquer avant tout au gonocoque et au spirochète si l'on veut éviter le retour des écoulements hématiques.

## III. — L'IMPLANTATION D'HORMONE MALE DANS LES TROUBLES DE LA MENOPAUSE

On trouve dans l'urine de la femme normale de petites quantités d'hormones mâles variant avec l'âge, les règles, l'état de grossesse ou de ménopause. Le taux hormonal augmenterait avec la baisse du taux de la folliculine. La présence de l'hormone mâle dans l'organisme féminin et son effet bivalent est actuellement démontrée ; elle agit en effet soit en antagoniste, soit en renforcateur de l'action de la folliculine.

Les races animales réagissent différamment et les expériences sur les animaux ne sont pas probants en physiologie humaine. D'autre part les effets thérapeutiques sont variables, qualitativement suivant les doses, suivant l'équilibre hormonal, suivant l'état de santé de la femme. Certains auteurs soulignent que l'hormone mâle n'a pas d'effet sur le cycle normal et que l'effet masculinisant n'est obtenu qu'avec des doses dépassant 500 milligr. ; mais en état de déséquilibre hormonal, il en est tout autrement. C'est en effet au stade de la ménopause que la femme va se ressentir déséquilibrée au point de vue endocrinien et c'est alors que l'hormone mâle fait merveille, surtout en implantation.

Les ménorragies de la ménopause sont plus fréquentes que celles des jeunes femmes. Voilà un fait acquis depuis longtemps. Nous avons eu l'occasion d'en traiter un certain nombre.

Mais ici, une distinction s'impose. Il est des femmes qui, à la période pré-ménopausique, voient la durée de leurs règles et l'abondance de l'écoulement sanguin augmenter considérablement. A ces périodes d'hémorragie succèdent des périodes d'aménorrhée. Inquiète, la femme va demander conseil à son médecin.

Celui-ci constate l'existence d'un gros utérus dit fibromateux ou d'un fibrome de volume variable. Le médecin considérant à tort le fibrome comme le responsable des hémorragies, n'hésite pas à proposer à sa malade, soit le secours de la chirurgie, soit la radiothérapie, c'est-à-dire à l'orienter vers une catastrophe artificielle. Et cependant il est possible d'arrêter les hémorragies sans recourir ni au bistouri, ni aux rayons.

Les hémorragies de la ménopause paraissent liées à la diminution du fonctionnement des ovaires entraînant une stimulation hypophysaire et suscitant de ce fait, des phases d'hyperfolliculinie plus ou moins irrégulières, auxquelles répondent les hémorragies observées. L'hyperfolliculinie et surtout le déséquilibre des sécrétions folliculine-lutéine semblent bien être à l'origine de l'hyperplasie bénigne de l'endomètre génératrice de l'hémorragie.

Est-il interdit de penser que cette même hyperfolliculinie est à l'origine du développement des noyaux fibromateux et que le fibrome et la sécrétion folliculinique exagérée sont tous les deux sous la dépendance d'une stimuline unique d'origine hypophysaire ?

Le problème thérapeutique sera donc résolu par le freinage de la stimulation hypophysaire et c'est, selon nous, par ce mécanisme qu'agit la testostérone.

---

## IV. — L'IMPLANTATION D'HORMONE MALE DANS LE TRAITEMENT DES HEMORRAGIES DES FIBROMES

Au récent Congrès de gynécologie qui s'est déroulé à Paris, les 6, 7 et 8 octobre 1945, la théorie de l'hyperfolliculinie, en tant que cause essentielle du fibrome, a été battue en brèche par la majorité des congressistes. A

l'heure actuelle, elle n'est plus guère soutenue que par le Professeur Béclère.

Cependant, parfois, chez certaines malades, porteuses d'un fibrome, les signes d'hyperfolliculinie sont évidents. Il s'agit alors d'une femme présentant dix à quatorze jours avant les règles, de la congestion des seins qui deviennent douloureux, durs, tendus. De plus la malade a la sensationn de gonflement de l'abdomen.

A l'examen de cette période prémenstruelle, on note de l'hypersécrétion des glandes utérines, un col utérin roug et dur, enfin le curettage biopsique révèle l'existence d'une métrite hyperplasique, par l'exploration cyto hormonale qui nécessite le prélèvement d'une petite partie de muqueuse utérine.

Cette exploration nous permet de savoir si l'utérus est sous l'action de la folliculine, c'est-à-dire s'il y a hyperplasie de l'épithélium glandulaire et absence d'activité secrétoire, ou au contraire, si la lutéine est venue ajouter son action, sous forme de secrétion de l'épithélium glandulaire avec aspect festonné des tubes glandulaires.

Certes, si une fibromateuse se présente avec des signes évidents d'hyperfolliculinie, le traitement par la testostérone aura les plus grandes chances de succès, cette substance agissant en antagoniste ou plutôt « correcteur » (E. Douay) de la folliculine. Habituellement, il n'en est pas ainsi. Si la porteuse de fibrome présente une hypersécrétion folliculinique celle-ci est en général modérée, et il faut rechercher avec soin une légère congestion prémenstruelle 12 à 14 jours avant les règles, et non 3 à 8 jours avant celles-ci, car il s'agirait alors d'hyperactivité du corps jaune et la testostérone n'aurait aucune action, sinon d'aggraver les troubles existants.

Si les données cliniques laissent dans l'incertitude, on aura recours aux données du laboratoire ; mais il ne suffit pas, pour porter ou infirmer le diagnostic de folli-

culine augmentée, de pratiquer un seul dosage et de faire celui-ci à un moment quelconque du cycle menstruel.

Il faut doser l'hormone, soit dans les urines de la femme, soit dans son sérum sanguin.

Les dosages se feront dans l'urine de 10 à 15 jours avant la date probable des prochaines règles ; dans le sang 5 à 2 jours avant le début de celles-ci. Ces dosages seront répétés à plusieurs reprises au cours du mois.

D'emblée plusieurs écueils se dressent : toutes les malades n'acceptent pas des saignées successives et importantes et cela n'est parfois pas sans inconvénient chez un sujet qui a déjà beaucoup saigné ; de plus les dosages de folliculine sont chers et nécessitent un laboratoire sérieux et bien outillé. A l'hôpital de telles expériences sont aisées ; en pratique, elles sont moins faciles.

On peut considérer qu'il y a augmentation relative de folliculine dans l'urine quand cette quantité est comprise entre 300 et 500 unités internationales chez une femme de plus de 20 ans et qui a eu des rapports sexuels. La folliculine est augmentée dans le sang quand elle dépasse 150 unités internationales. Rappelons que 500 unités = 1/20 de milligr.

On nous objectera que les dosages de folliculine sont sujets à beaucoup d'erreurs et de variations. Nous savons que chez une femme normale et bien portante la folliculine varie dans l'urine et dans le sang suivant l'heure de la journée, les aliments absorbés, le genre de vie, l'altitude, le séjour à la mer, l'activité physique et intellectuelle, les émotions (plaisir ou chagrin) (on l'a bien vu après les événements de juin 40), les rapports sexuels, etc...

Nous ne voulons conclure de tous ces faits, que beaucoup de terrains fibromateux sont des terrains hyperfolliculiniques. A ces cas, que le laboratoire et la clinique permettent de reconnaître, mais à ces cas seulement, nous pensons que doit s'appliquer le traitemnt par implanta-

tion de testostérone, celui-ci agissant comme correcteur de cette dysovarie.

Il n'est pas douteux actuellement que la testostérone proposée par Turpault, en 1937, contre les hémorragies des fibromes utérins a complètement modifié la thérapeutique de cette maladie. Si elle n'a pas supprimé toutes les opérations, ce qui n'était pas son but, et au surplus impossible, elle en a diminué beaucoup le nombre ; elle a réduit d'une façon plus considérable encore les indications des rayons X et du radium.

Si le traitement des hémorragies des fibromes par l'hormone mâle est maintenant connu dans le monde entier, les indications n'en sont pas toujours bien posées, les doses et le mode d'administration semblent différents suivant les auteurs. Il nous a donc paru opportun de publier cette nouvelle thérapeutique, des complications des fibromes, par l'hormone mâle qui consiste non plus à injecter par voie intra-musculaire de l'acétate ou du propionate de testostérone, mais à implanter, comme nous l'avons décrit au début de ce travail, des comprimés de testostérone libre dans la graisse sous-cutanée.

L'implantation de comprimés ou de cristaux trop peu utilisée à notre sens, a l'immense avantage de pouvoir s'effectuer en une seule fois ; elle remédie à la négligence de certaines malades qui oublient trop facilement leur piqûre ; elle permet au médecin d'avoir la certitude de la dose employée et de pouvoir apprécier d'une façon plus exacte le résultat obtenu en fonction de la quantité du médicament utilisé.

Nous employons en général des comprimés pesant chacun 100 milligrammes. La quantité de testostérone utilisée varie suivant les cas, elle dépend d'abord de l'effet recherché.

Si l'on désire simplement diminuer une hémorragie en freinant l'hypophyse mais sans arrêter l'ovulation et la menstruation, on utilisera une dose qui ne doit pas dé-

passer 300 à 400 milligrammes, parfois même 200 milligrammes pourront suffire.

Si, au contraire, on veut empêcher la croissance rapide d'un fibrome et en même temps arrêter complètement les pertes de sang chez des malades anémiées ou bien au voisinage de la ménopause, on atteindra ou on dépassera 600 à 700 milligrammes. Il ne faut pas oublier, en effet, qu'au-dessus de 600 milligrammes on arrête ovulation, menstruation, et qu'on atrophie l'endomètre. Si l'arrêt définitif des règles souvent désirable à la cinquantaine ne doit pas être prolongé trop longtemps pour des raisons diverses, chez certaines malades plus jeunes, il est toujours possible d'enlever les comprimés. De toutes façons, chez la femme jeune, même sans enlever les comprimés, les règles reviennent d'elles-mêmes en général au bout de 10 à 15 mois, parfois 6 à 8 mois mais cette dernière éventualité est rare quand on dépasse 800 milligrammes.

Au contraire, si l'on désire prolonger l'action au-delà de 15 mois, il faudra refaire une implantation c'est ce qui se fait couramment.

Tout dépend de l'abondance, de la durée de l'hémorragie, de la rapidité de croissance du fibrome, de sa dureté ou de sa mollesse, de son ancienneté, bien entendu aussi, des malaises que peut présenter la malade, ou de l'état des différents systèmes de son organisme.

En résumé, on fera des implantations de testostérone chez les fibromateuses qui ont besoin de doses fortes et qui doivent être prolongées longtemps. Les résultats sont là pour confirmer les succès remarquables de l'hormonothérapie, dans les hémorragies des fibromes. Il est acquis qu'après les implantations les métrorragies diminuent très rapidement en abondance et en durée ; de même les troubles fonctionnels (urinaires, intestinaux) et les sensations de tiraillement et de pesanteur abdominales.

Pour l'instant, l'expérience de cette méthode n'est pas assez étendue pour nous permettre d'en connaître les résultats suivant l'âge des malades et suivant les formes anatomo cliniques de leurs fibromes. Grâce à son action freinatrice de l'hyperfolliculinie ovarienne, elle nous permet de supposer que bientôt peut-être, nous serons en mesure de modifier les tumeurs et le terrain des jeunes personnes que leur excessive production de folliculine prédispose à l'apparition de ces tumeurs singulières que sont les myomes utérins. Mais il nous manque encore des procédés pratiques et sûrs pour effectuer couramment le dosage des hormones génitales.

## TROISIEME PARTIE

# LES OBSERVATIONS

Nous étudierons successivement les observations des méno-métrorragies fonctionnnelles se rapportant :

1° A la période d'activité génitale de la femme ;

2° A l'époque de la préménopause et de la ménopause ;

3° Aux femmes porteuses d'un ou de plusieurs fibromes.

Ces différentes observations concernent des malades traitées dans le service de clinique chirurgicale et gynécologique du Professeur Jeanneney par Madame le Docteur Irène Bernard, d'autres sont dues à l'obligeance de Monsieur le Professeur agrégé Magendie. Enfin nous présentons également quelques observations typiques publiées dans la littérature parisienne et étrangère.

# I. — OBSERVATIONS RELATIVES AUX MENO-METRORRAGIES FONCTIONNELLES DE LA FEMME EN PERIODE D'ACTIVITE GENITALE

## OBSERVATION I

Due à l'obligeance de Monsieur le Professeur Agrégé MAGENDIE

*Implantation de 50 milligr. d'œstradiol chez une fillette de 14 ans mal réglée. Déclanchement d'hémorragies, jugulées par une deuxième implantation de 200 milligr. de testostérone. Elimination au bout d'un mois.*

*Les hémorragies ont persisté quelque temps, puis ont cessé peu à peu.*

Mademoiselle F... Colette, 14 ans, mal réglée (2 fois par mois) de façon abondante, douleurs du bas ventre surtout à gauche, maux de tête. Grosse fille à tissu cellulaire chroniquement oedématié à extrémités cyanosées ; grosses chevilles avec plaques cyaniques, peau des membres inférieurs un peu squameuse.

Traitement par le Lutegyl et la vitamine P.P.

Revue deux mois après, en juin 1944, la malade a un peu maigri et s'est développée, mais les règles restent abondantes. Pendant 6 mois, la malade cesse le traitement, puis le reprend en décembre, les règles reviennent deux fois par mois, mais d'une abondance minime. La malade a beaucoup engraissé. Les seins sont volumineux, les jambes épaisses et violacées, asthénie, ralentissement de l'activité. Un traitement hormo-

nal mixte thyroïde-hypophyse-ovaire donne un bon résultat. La malade a maigri de un à deux kilogs, l'œil est plus vif, elle est plus entrain, les règles reparaissent normalement avec intervalle d'un ou deux mois.

En mai 1945, devant la difficulté à trouver des médicaments opothérapiques on propose une implantation hormonale.

Implantation dans le tissu cellulaire suspubien de 50 milligr. de Folliculine Roussel, le 3 mai 1945. Le comprimé est bien toléré.

Aussitôt après l'implantation la malade a eu ses règles très abondantes presque hémorragiques avec céphalée.

De mai à septembre 1945, la malade va beaucoup mieux. Elle devient active, se sent énervée et a des crises de rire. Elle est devenue très jeune fille et a perdu son embonpoint anormal (amaigrissement de 8 kgs) mais la malade n'a plus ses règles. Pendant trois mois les règles reviennent normales (sept., oct., nov.) et la malade maigrit encore de 2 kgs (aménorrhée hyperhormonale).

En décembre, les règles reviennent irrégulières et très abondantes, puis vraiment hémorragiques. Le petit comprimé n'est plus perceptible sous la peau.

Implantation de 200 milligr. de testosterone Roussel, le 14 juin 1946.

Elle continue de saigner au point de devoir s'aliter. Les pertes durent 24 jours très abondantes, puis diminuent progressivement. Mais un mois après l'implantation, la petite plaie se met à suppurer et quelques jours après les comprimés s'éliminent. Leur poids est de 110 milligr. Donc 90 milligr. ont été résorbés en un mois.

Revue en 1946. La malade va bien, garde l'amélioration de l'état général et du développement produit par la folliculine, mais reste encore mal réglée comme autrefois avec hypoménorrhée et règles espacées.

## OBSERVATION II

Due à l'obligeance de Madame le Docteur Irène BERNARD

*Méno-métrorragies d'origine hormonale chez une jeune fille où l'activité hypophysaire semblait exagérée.*

*Dose : 300 milligr. de testostérone libre bien toléré.*

*Résultats : Cessation des hémorragies par l'action frénatrice puissante de la testostérone sur l'hypophyse.*

---

Mademoiselle C... Odette, jeune fille de 17 ans, présente depuis deux ans des hémorragies durant 20 à 35 jours et séparées par des phases d'aménorrhée plus ou moins longues, dépassant plusieurs fois 40 jours. Cette malade sans antécédent digne d'être noté présente un prognathisme léger des mains et des poids plus développés que normalement.

L'examen génital nous montre un utérus bien développé, en bonne position, et des ovaires normaux.

En juin 1945, nous pratiquons une implantation de 300 milligr. de testostérone libre. Très vite, les métrorragies deviennent moins abondantes, puis plus régulières, pour disparaître ensuite vers le mois de septembre 1945.

Le traitement est maintenant terminé depuis plus de 6 mois, les règles durent 5 à 6 jours et reviennent tous les 30 à 33 jours ; il n'y a pas eu jusqu'ici d'autres hémorragies.

## OBSERVATION III

Due à l'obligeance de Madame le Docteur Irène BERNARD

*Méno-métrorragies déclenchées chez une jeune fille de 20 ans par implantation d'œstradiol (25 milligr.). Injections d'acéto sterandryl : les hémorragies disparaissent puis reviennent.*

*Implantation de testostérone à essayer.*

Mademoiselle B... Gisèle, jeune fille de 20 ans, vient nous trouver avec sa mère pour règles irrégulières.

A l'examen nous constatons qu'elle n'a pas de seins, possède un bassin très étroit, une vulve petite et peu développée, en un mot elle présente tous les signes d'infantilisme génital et morphologique.

On décide alors de lui faire une implantation de 25 milligr. d'œstradiol. Si les règles deviennent par la suite régulières, par contre, on ne constate aucun effet sur les glandes mammaires (morphologie des seins).

Les règles demeurent normales quelque temps, puis au bout de 5 à 6 mois apparaissent des métrorragies très importantes malgré le lutegyl ordonné tous les mois au moment du cycle menstruel.

On pratique alors, tous les jours une injection intra-musculaire d'acéto stérandryl (40 milligr.). Les hémorragies cessent puis réapparaissent. Cela dure ainsi pendant 4 mois. Aussi devant l'échec de ce dernier traitement nous proposons de faire une implantation de testotérone qui, seule, n'a pas encore été essayée.

Mais la malade se refuse à cette implantation et nous la perdons de vue.

## OBSERVATION IV

Due à l'obligeance de Madame le Docteur Irène Bernard

*Méno-métrorragies provoquées par une implantation d'œstradiol chez une jeune fille aménorrhéique.*

*Implantation de 200 milligr. de testostérone (acétate). Cessation des hémorragies.*

*Bon résultat.*

---

Madame X... Olga, 22 ans, vient à la consultation pour aménorrhée secondaire et pour stérilité.

A l'examen nous constatons un tractus général atrophié, un traitement au Bengo gynestryl entraîne l'apparition régulière des règles. Quelque temps après on pratique une implantation de 50 milligr. d'œstradiol qui rétablit pendant quelques mois un cycle menstruel normal. Mais bientôt au bout de cinq mois, apparaissent des ménorragies qui ont été jugulées par des injections quotidiennes d'acéto stérandryl (40 milligr.) puis par une implantation de 200 milligr. d'acétate de testostérone.

Après ce traitement, cessation complète des hémorragies, mais aussi une exagération marquée de l'appétit sexuel dont la malade ne se plaint pas (à noter cependant l'élimination spontanée des deux comprimés au bout d'un mois avec légère suppuration).

## OBSERVATION V

Due à l'obligeance de Madame le Docteur Irène Bernard

*Implantation de* 50 *milligr. d'œstradiol chez une jeune femme atteinte d'infantilisme génital.*

*Des ménorragies apparaissent.*

*Deuxième implantation de* 100 *milligr. de testostérone. Résultats : cessation des hémorragies.*

Madame V... Monique, 28 ans, possède une morphologie absolument infantile. Pas de seins, pas de hanches, pas de ventre, pas d'appétit sexuel ; sur sa demande pour développer ses caractères sexuels secondaires féminins, on fait une implantation de 50 milligrammes d'œstradiol qui provoque une légère augmentation de la poitrine, mais aussi au bout de quatre mois des ménorragies facilement jugulées par une implantation de 100 milligr. de testostérone bien supportée.

Après ce traitement la malade constate une transformation notable de sa morphologie sexuelle, mais également ce qui n'est pas à dédaigner, une amélioration très nette de sa frigidité.

## OBSERVATION VI

Due à l'obligeance de Madame le Docteur Irène Bernard

*Implantation de 400 milligr. de testostérone libre pour combattre des méno-métrorragies déclanchées par une première implantation d'œstradiol.*

*Résultats excellents. Guérison.*

Madame P... Marguerite, 28 ans, vient consulter pour stérilité primaire. A l'examen, on trouve un petit utérus presque infantile, sécheresse et étroitesse du vagin, à la biopsie endo-utérine on ne retire pas de muqueuse. La malade est d'abord traitée par l'œstradiol, en injections parentérales. Le traitement assouplit le vagin, les rapports ne sont plus douloureux ni la mise en place du spéculum.

Nous pratiquons ensuite une implantation de 25 milligrammes d'œstradiol ; au bout de 3 mois la malade présente des ménorragies graves, augmentant journellement. Nous décidons alors de lui faire une implantation de 400 milligr. de testostérone libre. Quelques jours apès les méno-métrorragies sont arrêtées, mais la malade qui présentait auparavant une indifférence sexuelle assez accusée constate une amélioration très nette de sa frigidité avec une souplesse du vagin conservée. A noter également l'apparition d'une pilosité, au niveau du menton, de la lèvre supérieure et sur tout le corps.

## OBSERVATION VII

Due à l'obligeance de Monsieur le Professeur agrégé Magendie

*Métro-ménorragies chez une jeune femme, d'origine annexielle probable.*

*Dose forte de testostérone* (300 milligr.).

*Demi-échec* (*amélioration tardive et partielle*).

Madame B... Solange, 23 ans, présente depuis trois ans des méno-métrorragies abondantes, sans raison apparente.

Elle avait autrefois des règles régulières de 5 à 6 jours et se servait d'une dizaine de serviettes.

A eu un enfant, pas de fausses couches, pas de tendance aux hémorragies.

Vue en juillet 1945. A l'examen, utérus fibromateux un peu dur, légèrement bosselé, légère annexité bilatérale, surtout marquée à droite.

Après un traitement médical, on propose à la malade, en août 1945, devant la persistance des hémorragies, une implantation.

Le 3 août 1945, implantation de 300 milligr. de testostérone.

Les comprimés sont bien supportés mais la malade continue de saigner pendant 15 jours et même à trois reprises a de véritables hémorragies avec caillots.

En septembre 1945, atténuation des pertes.

On trouve encore une petite masse annexielle droite du volume d'une noix. Etat actuel ?

## OBSERVATION VIII

Due à l'obligeance de Monsieur le Professeur agrégé MAGENDIE

*Méno-métrorragies d'origine annexielle chez une femme jeune. Echec du traitement classique des hémorragies génitales. Implantation de 300 milligr. d'acétate de testostérone Roussel.*

*Elimination des trois comprimés au bout de 10 jours.*

Madame B... Annie, 35 ans, présente des métrorragies au cours d'une crise de métro-annexite. Fausse couche, il y a 7 ans puis une grossesse normale.

Les règles sont douloureuses, régulières. Trois ou quatre jours après les règles, douleurs violentes, pertes jaunes, hémorragies avec caillots. Prélèvement cervical ; cocci à Gram positif.

Le traitement classique améliore la malade mais ne la guérit pas (août 1941). En mai 1943, la malade va mieux, mais se plaint de douleurs au niveau du sein droit au moment des règles. On ne constate pas de néo formation du sein. Traitement au Lutogyl.

En juillet 1945, kyste de Reclus du sein gauche, règles irrégulières et abondantes, se transformant bientôt en ménométrorragies importantes.

Implantation hormonale de 300 milligr. d'acétate de testostérone Roussel, le 25 juillet 1945. 3 jours après diminution notable des métrorragies. Début d'août : suppuration et élimination des comprimés les uns après les autres.

## OBSERVATION IX

(*Questions gynécologiques d'actualité,* tome III, 1943, Turpault, Paris)

*Ménorragies très abondantes chez une jeune femme.*

*Implantation de* 1.000 *milligr. de testostérone. Deux mois après cessation des règles.*

*Résultats partiels.*

Madame F..., 25 ans, présente des règles très abondantes (9 jours) et des douleurs dans les seins 10 jours avant les règles. Le douzième jour du cycle muqueuse hyperplasiée.

Hormones gonadotropes : 50 ; hormones œstrogènes : 1.700 ; androstérone 1 mil. 7.

On implante 1.000 milligr. de testostérone ; les 2 mois qui suivent, cessation des règles et des douleurs des seins, mais atrophie incomplète de la muqueuse ; ;il faut ajouter une implantation nouvelle de 200 milligrammes pour avoir atrophie complète, avec hormones gonadotropes : 15 et hormones œstrogènes : 100. Aménorrhée : un an. Puis on retire tous les cristaux. Le résultat se maintient six mois après.

## OBSERVATION X

(*British Medical Journal*, mars 1943, Dr Alfred A. Lœser)

*Métrorragies chez une ancienne opérée (3 fibromes). Implantation de 950 milligr. de testostérone. Période d'aménorrhée puis élimination des tablettes au bout de 101 jours.*

*Résultats partiels.*

La malade est âgée de 29 ans. En avril 1941, énucléation de 3 fibromes de son utérus rétrofléchi, néanmoins les règles demeurèrent aussi violentes qu'auparavant et durèrent plus d'une semaine. Violentes, parfois intolérables, les douleurs prémenstruelles des seins persistèrent. Le 19 août 1942, deux tablettes de propionate de testostérone furent implantées (en tout 950 milligr.) ; une aménorrhée s'en suivit.

Les premières règles revinrent le 22 novembre. Le 28 novembre, c'est-à-dire 101 jours après l'implantation, les deux tablettes furent expulsées à la suite d'un violent haomatoma traumatique du « mur abdominal ». Durant la première année après l'implantation les règles furent normales et il y eut à peine quelques plaintes de douleurs prémenstruelles des seins. L'état des organes génitaux était normal. A partir d'octobre 1944, progressivement, c'est-à-dire 15 mois après l'implantation, les règles une fois encore devinrent ménorragiques. Le temps d'observation fut de 18 mois.

## OBSERVATION XI

(*Questions gynécologiques d'actualité*,

Monsieur le Professeur Turpault, Paris)

*Implantation de 700 milligr. de testostérone chez une jeune femme hyperfolliculinique.*

*Résultats : hémorragies durant 3 jours après l'implantation, puis aménorrhée de 6 mois.*

Madame B..., 28 ans, bien constituée, pas d'antécédents, ni grossesse, consulte pour gonflement mammaire très marqué, 10 jours avant les règles. Le douzième jour du cycle, muqueuse utérine normalement développée ; dans urine hormones gonadotropes : 60 ; hormones œstrogènes : 400 ; andrestérone 2 milligr. 3. Le dix-huitième jour implantation de 14 cristaux de testostérone (700 milligrammes), quatre jours après l'implantation pertes de sang d'une durée de 3 jours. Aménorrhée 4 mois, puis pertes de sang de 3 jours renouvelées 2 mois de suite, puis aménorrhée de 6 mois.

En un an, M. Turpaut a fait six examens de muqueuse utérine, à chaque fois atrophie complète de la muqueuse. Le gonflement mammaire a également disparu.

## II. — OBSERVATIONS RELATIVES AUX MENO-METRORRAGIES DE LA PREMENOPAUSE ET DE LA MENOPAUSE

### OBSERVATION XII

Due à l'obligeance de Madame le Docteur Irène Bernard

*Méno-métrorragies de la préménopause d'origine hormonale.*

*De nombreuses injections d'acéto sterandryl ne peuvent les arrêter. Obligation de recourir à une forte dose de testostérone en implantation* (600 *milligrammes*).

*Résultat : assez rapide et continu.*

*Légers accidents de virilisme dus à l'hormone mâle au-dessus de* 400 *milligr.*

Madame D... Fernande, 42 ans, vient nous consulter pour troubles de la ménopause. Fatigabilité, psychose, malaise gé-

néral. Plusieurs injections parentérales d'œstradiol améliorent cet état mais passagèrement. Nous pratiquons ensuite une implantation de 50 milligr. d'œstradiol.

Pendant 3 mois la malade se trouve beaucoup mieux et a retrouvé un parfait état d'équilibre ; mais au bout de 4 mois elle présent des ménorragies qui vont en s'accentuant et qui n'ont pu être stoppées par l'acéto stérandryl, même à fortes doses.

Nous décidons de frapper fort et une implantation de 600 milligrammes de testostérone est pratiquée sans incidents.

Par la suite les ménorragies cessent et la malade retrouve un équilibre génito-psychique dont elle tient à nous remercier à plusieurs reprises. Cependant elle nous avoua qu'elle ne pouvait plus chanter, car sa voix était devenue beaucoup plus grave, alors qu'auparavant elle possédait une belle voix à tonalité élevée. De plus sa lèvre supérieure s'était ombragée d'un léger duvet brun et son clitoris s'était nettement hypertrophié. Légers accidents qui avaient totalement disparus quand nous revîmes la malade six mois après.

## OBSERVATION XIII

Due à l'obligeance de Monsieur le Professeur agrégé Magendie

*Méno-métrorragies d'origine hormonale (avec peut-être une légère participation d'annexité).*

*Dose : très faible de progestérone (50 milligr.).*

*Résultat : élimination peut-être parce que pratiquée après une intervention chirurgicale plus ou moins septique (malgré le caractère chronique de l'appendicite et les précautions prises).*

*Action cependant favorable des 14 milligrammes absorbés en 15 jours.*

R... Georgette, 38 ans, a subi un curettage le 5 juin 1945, pour métrorragies que l'on a attribuées à une fausse couche. En réalité on n'a pas repéré de débris placentaires,

mais seulement une muqueuse hypertrophique. Cette malade a des règles relativement régulières, mais fortes, durant 3 à 4 jours et exigeant 18 serviettes environ. Elle présente de petites métrorragies à la fin du cycle 4 à 5 jours avant la date des règles normales. Elle a eu 3 enfants et n'a pas fait de fausse-couche.

L'utérus est globuleux, assez gros, un peu dur, avec peut-être une petite bosselure antérieure. Traitement par le Lutogyl qui n'amène aucune amélioration des pertes.

En avril 1944, elle fait une crise suraigüe d'appendicite pour laquelle on intervient par voie de Mac Burney et on ne juge pas nécessaire à ce moment d'intervenir sur l'appareil génital.

Le 25 avril 1944 appendicectomie. L'appendice est filiforme, atrophique. La cavité est comblée par un feutrage de fibrilles ponctué de lymphocytes (névrome).

En fin d'opération et avec les précautions d'asepsie habituelles (changement de gants et d'instruments), on fait dans la région sus-pubienne gauche une implantation hormonale d'un pellet de 50 milligr. de progestérone Roussel.

Après une douzaine de jours de tolérance des douleurs et des élancements pénibles apparaissent. Le 8 mai on trouve un nodule dur et douloureux du volume d'une petite noisette. Puis la petite plaie se rouvre, il en sort un peu de sérosité louche et de sang et le comprimé s'élimine spontanément 15 jours après l'implantation.

Tous les phénomènes inflammatoires disparaissent rapidement. Le poids du comprimé éliminé est de 36 milligr. (dont 14 mill. seulement ont été résorbés en 15 jours). En septembre 1944, la malade est revue, après une période de surmenage. Les règles sont moins abondantes, mais elles se prolongent par de petites pertes qui s'étalent sur une semaine ou deux ; hydrorrhée, maux de reins, température à 38°, légère annexité droite. Revue en juin 1945, les règles ont progressivement diminué et sont maintenant normales (2 jours, 8 serviettes).

## OBSERVATION XIV

Due à l'obligeance de Monsieur le Professeur Agrégé MAGENDIE

*Méno-métrorragies d'origine hormonale probable.*

*Dose : dose faible de testostérone* (100 *milligrammes*).

*Résultat : guérison.*

Madame M... Alcida, 37 ans, entre salle 32, lit 8, pour méno-métrorragies. Réglée tous les 20 jours, 15 à 20 serviettes. Quelques douleurs du bas ventre. Jamais de grossesse. Col conique de nullipare, petit utérus antifléchi, globuleux, fixe.

Repos au lit et traitement médical : aucun effet les pertes continuent.

Le 8 août 1945, implantation de 100 milligrammes de testostérone Roussel. Les hémorragies cessent quelques jours après.

Depuis elles ne se sont pas reproduites.

La malade continue d'être bien réglée.

## OBSERVATION XV

Due à l'obligeance de Madame le Docteur Irène BERNARD

*Implantation de 25 milligr. d'œstradiol chez une femme aux environs de la ménopause.*

6 *mois après, hémorragies.*

*Implantation de testostérone à faire.*

Madame L... Marcelle, chirurgien-dentiste, 44 ans, a subi une ovariectomie double pour pyo-salpinx important. Conservation de l'utérus.

3 mois après l'intervention apparaissent des bouffées de chaleur, de la nervosité, etc...

Implantation de 25 milligrammes de benzoate d'œstradiol. Tout rentre dans l'ordre ; les bouffées de chaleur dis-

paraissent, le caractère de la malade s'améliore ; les règles reviennent peu abondantes ; mais régulières. 6 mois après les malaises réapparaissent.

Implantation de 50 milligrammes de benzoate d'œstradial. 6 mois après hémorragies.

On fait alors des injections intra-musculaires de 40 milligrammes d'acéto stérandryl.

Actuellement (mai 1946), ménorragies constantes par flux.

Un seul traitement s'impose : implantation de testostérone. A faire.

## OBSERVATION XVI

(*Britisch Médical Journal*, mars 1943, Dr Alfred A. Lœser)

*Méno-métrorragies chez une femme déjà opérée d'un kyste de l'ovaire et d'un fibrome.*

*Implantation de testostérone* (386 *milligr.*).

*Résultats : les ménorragies augmentent. Echec.*

La malade est âgée de 34 ans. On remarquaiit une répartition de poils sur les jambes et l'abdomen, comme chez un homme. Précédemment l'enlèvement d'un kyste de l'ovaire et d'un fibrome avait été pratiqué.

Les ménorragies disparurent pendant une année seulement.

D'intolérables douleurs aux seins survirent une semaine avant chaque période menstruelle. Depuis quelques mois les ménorragies étaient revenues. On pouvait sentir dans l'utérus un petit fibrome de la grosseur d'une noix. Le 13 mai 1942, 386 milligr. (huit tablettes) de testostérone furent implantées. Les douleurs aux seins disparurent entièrement, mais les ménorragies ne furent pas influencées. En fait, l'impression est que les règles revinrent encore plus violentes. Le 22 août, on fit un curettage de l'utérus et on découvrit que l'endomètre était atrophié.

Le même jour on enleva les tablettes qui avaient été implantées. On n'en trouva que trois et elles étaient beaucoup plus minces et énormément réduites. Pendant les 4 mois qui suivirent, les douleurs des seins avant les règles disparurent, mais les ménorragies ne diminuèrent que de 2 jours, quoique la perte de sang fut toujours considérable.

## OBSERVATION XVII

Due à l'obligeance de Monsieur le Professeur agrégé MAGENDIE

*Méno-métrorragies par troubles hormonaux chez une vieille fille.*

*Dose : 100 milligr. de testostérone.*

*Elimination après un mois et demi. Malgré cela, bons résultats.*

Mademelle L..., 38 ans, traitée depuis 1938 pour métro-annexité (cautérisations du col, diathermie).

Règles irrégulières, tantôt aménorrhée pendant plusieurs mois, tantôt hémorragies véritables.

Antécédents : ni couches ni fausses-couches.

Complexion robuste, masculine, virilisme pilaire.

En janvier 1943, pellagre fruste améliorée par le Dipégyl.

En juillet 1945, les règles reviennent depuis plusieurs mois, très abondantes, 15 a 16 serviettes, accompagnées de pesanteur abdominale et de douleur dans les cuisses. Enervement, céphalées, inappétence.

Le 27 juillet 1945, impantation de 100 milligrammes de testostérone Ciba, en deux comprimés.

Le 28 août 1945, élimination d'un comprimé avec légère suppuration.

Les règles du 11 au 14 septembre ont été normales (8 serviettes).

Le 15 septembre 1945, élimination du deuxième comprimé.

L'amélioration persistait durant les premiers mois suivant l'implantation.

## OBSERVATION XVIII

Due à l'obligeance de Madame le Docteur Irène Bernard

*Méno-métrorragies d'origine hormonale.*
*Dose : implantation de 400 milligr. de testostérone.*
*Résultats : guérison. Cessation des hémorragies.*

Madame D... Marie, 48 ans, entre à l'hôpital, en 1942, au service, pour de graves méno-métrorragies très importantes et augmentant de jour en jour. Celles-ci sont heureusement jugulées pendant 2 ans, par diathermie hypophysaire, après que la malade ait subi tous les tests pratiqués en pareille circonstance.

En 1944, les hémorragies réapparaissent et on lui fait alors une série d'injections intra-musculaires de propionate de testostérone (40 milligr. chacune), puis les résultats n'étant pas concluants on essaye une implantation de testostérone libre (400 milligrammes).

Les hémorragies cessent très vite, mais bientôt la malade constate l'apparition d'une pilosité abondante particulièrement au niveau du visage, suivant la topographie masculine (moustache et barbe) ; de plus, sa voix est devenue plus grave et son clitoris a subi un développement exagéré. Enfin la malade se plaint d'un écoulement vaginal abondant et fétide.

A l'examen microscopique, on ne trouve d'ailleurs dans les pertes que des polynucléaires et des germes banaux.

Après avoir rassuré cette malade sur ces différents troubles nous la revîmes 6 mois plus tard, pensant bien qu'à cette époque l'action de la testostérone ne se ferait plus sentir. En effet, tout était revenu dans l'ordre.

## OBSERVATION XIX

Due à l obligeance de Monsieur le Professeur agrégé Magendie

*Obésité et méno-métrorragies de cause hormonale, associées à une carence vitaminique légère.*

*Effet heureux mais transitoire des vitamines C et K.*
*Dose de l'implantation : 400 milligr. de testostérone.*
*Résultats : s'annoncent bons mais encore trop récents.*

Madame G... Madeleine, 45 ans. Depuis 9 mois présente des pertes de sang quotidiennes. Elle reconnaît cependant ses règles depuis deux mois. Il s'agit d'une coloniale, obèse, qui avait autrefois des règles très abondantes (20 serviettes au moins). Jamais de grossesse.

En janvier 1946, métabolisme Basal + 15 %.

Dosage de vitamine C (méthode Espil-Genèvois) 7 milligrammes 15 (Dr Glaunès). Un traitement de Laroscorbine supprime les pertes intercalaires. Mais les ménorragies persistent. (L'ascorbéine est montée à 11 milligr.).

On faisait 10 milligr. d'acéto stérandryl 4 fois par mois. Les pertes diminuent.

Un léger traitement thyroïdien améliore considérablement l'essouflement, l'activité, sans amener une notable diminution de poids, mais par contre les règles suivantes sont de 36 serviettes, malgré une augmentation de l'acéto sterandryl : 40 milligr., 3 fois par mois.

L'association de gynergène, de vitamine K synthétique (Syncavit) et de huit ampoules d'acéto sterandryl à 40 milligr. donne enfin en mai des règles normales de 12 serviettes. Comme ce traitement intensif ne peut durer on essaye de le remplacer par une implantation de testostérone.

Le 12 mai 1946, implantation de 400 milligrammes de testostérone Roussel. Les règles apparaissent le lendemain et ne durent que 48 heures. Sont très peu abondantes.

Les résultats éloignés manquent.

## OBSERVATION XX

Due à l'obligeance de Monsieur le Professeur agrégé MAGENDIE

*Méno-métrorragies d'origine hormonale.*

*Dose : deux implantations de 80 et 100 milligr. de testostérone.*

*Action immédiate, mais temporaire (5 à 6 mois chaque fois. Nécessité de recourir à un traitement chirurgical, radical cette fois).*

T... Marguerite, 50 ans, présente des méno-métrorragies depuis mai 1944. Les pertes ont débuté par des ménorragies. Depuis deux mois elle perd tous les mois (2 douzaines de serviettes au moins). Pas de pertes blanches. Elle a eu trois enfants et n'a pas fait de fausses couches.

A l'examen : utérus fibromateux, gros, non bosselé. Annexes non perceptibles.

En juillet-août 1944, traitement au lutogyl et à l'acéto stérandryl, qui diminue l'abondance des pertes.

Les règles redeviennent à peu près régulières.

En janvier 1945 : après un arrêt de règles d'un mois, reprise des pertes assez abondantes qui vont en augmentant et s'accompagnent de gros caillots. On alterne les injections d'orex et de frénovex. On fait des injections rapprochées de lutogyl (5 en 8 jours sans résultat).

On se décide alors à faire le 9 avril 1945 une implantation hormonale de 80 milligr. de testostérone dans la région sus-pubienne.

Le lendemain et le surlendemain, les pertes continuent assez abondantes. Le troisième jour elles cessent et ne se sont plus reproduites. Le comprimé est très bien toléré. La malade fait ensuite une cure à Salies.

De juin à octobre 1945, aménorrhée, n'a pas de bouffées de chaleur, mais parfois une légère sensation de transpiration du visage. Quelques fourmillements dans les doigts, sensation fréquente de sécheresse de la bouche. Se sent très bien dans l'ensemble.

En novembre 1945, véritable hémorragie avec troubles vaso-moteurs (phénomènes de crampes et de doigts morts dans la main gauche). Le comprimé n'est plus perceptible.

Deuxième implantation de 100 milligrammes de testostérone Roussel. Les règles suivantes sont normales et se repro-

duisent ensuite régulièrement jusqu'en janvier 1946. Aménorrhée de janvier à avril 1946.

En avril 1946, reprise des hémorragies, la malade hésite à se faire faire une troisième implantation et va se décider plutôt a subir soit une castration radiothérapique, soit une castration chirurgicale.

Hystérectomie le 18 mai 1946. Utérus hypertrophié, muqueuse épaissie, annexes normales.

---

## III. — OBSERVATIONS RELATIVES AUX MENO-METRORRAGIES DES FEMMES PORTEUSES D'UN OU PLUSIEURS FIBROMES

---

### OBSERVATION XXI

Due à l'obligeance de Madame le Docteur Irène Bernard

*Méno-métrorragie due à un petit fibrome.*

*Dose : échec du sterandryl* (40 *milligr.*).

*Demi succès du testostérone* (300 *milligr.*) *chez une jeune femme devenue enceinte par la suite.*

Madame R... Simone, 32 ans, vient consulter pour ménométrorragies. A l'examen on trouve un fibrome gros comme une mandarine. On ordonne le stérandryl à haute dose, 40 milligr. trois fois par semaine pendant trois semaines. Les hémorragies cessent puis réapparaissent au bout d'un mois.

On pratique alors une implantation de 300 milligrammes de testostérone libre, qui ne tarde pas à arrêter ces nouvelles méno-métrorragies. Mais au bout de quelques mois se pro-

duisent des hémorragies pendant trois semaines, et au cours d'une hémorragie plus violente, la malade expulse un œuf de deux mois environ. Après un curettage la malade sortit du service sans autres complications.

## OBSERVATION XXII

Due à l'obligeance de Madame le Docteur Irène Bernard

*Fibromes chez une hyperfolliculinique.*

*Dose très forte de testostérone* 600 *milligr.*

*Bons résultats durant un an puisque les métrorragies sont jugulées et que les fibromes ne grossissent plus, mais nécessité au bout d'un an de recourir à l'intervention chirurgicale.*

Mademoiselle D... Jeanne, 34 ans, vient consulter pour deux fibromes, l'un gros comme une mandarine, l'autre plus petit et placés à la face postérieure de l'utérus. Ce qui inquiète la malade ce n'est pas la constatation que son ventre a grossi, mais surtout l'apparition de pertes de sang devenant de plus en plus fréquentes. Voulant éviter l'opération chez cette femme jeune, nous conseillons l'implantation d'une dose forte de testostérone. Ce que la malade accepte.

En février 1945, implantation de 600 milligrammes de testostérone. Bientôt les méno-métrorragies disparaissent et pendant un an la malade ne ressent plus aucun trouble fonctionnel, mais à la disparition des comprimés les fibromes augmentent de volume (mars 1946).

La malade demande alors l'opération qui est décidée, et qui réussit d'ailleurs parfaitement.

A noter qu'après l'implantation, la malade avait constaté une exacerbération de l'appétit sexuel auparavent normal.

## OBSERVATION XXIII

Due à l'obligeance de Madame le Docteur Irène BERNARD

*Méno-métrorragies d'origine hormonale chez une fibromateuse.*

*Dose : 600 milligr. de propionate de testostérone.*

*A noter que cette forte dose de propionate fut bien tolérée et qu'il n'y eut pas d'élimination des comprimés.*

*Résultats : très intéressants.*

Madame M... Paulette, 42 ans, sans enfant, avait subi il y a quelques années une opération pour kyste de l'ovaire. Elle vient nous consulter actuellement pour un fibrome cervical, plus gros qu'un poing, d'un développement intra-ligamentaire. Les règles duraient jusqu'à 14 jours avec un abondant flot de sang. En 1942 et 1943 elle reçut une dizaine d'injections de propionate de testostérone. Légère diminution des règles en quantité, mais cela ne dura pas.

Le 12 septembre 1943, 600 milligr. de propionate de testostérone furent implantés. Du 2 au 16 septembre survinrent les dernières règles abondantes, il y eut le 24, une hémorragie qui dura cinq jours et puis, suivit une période d'aménorrhée jusqu'au 20 février 1944.

Après quoi, il y eut apparemment deux périodes très courtes d'aménorrhée de mars à juillet.

En juillet survint une hémorragie qui dura six jours, suivie d'une aménorrhée complète jusqu'à fin 1945 époque où nous avons perdu de vue la malade. A ce moment là aucun symptôme de ménopause ; le fibrome n'a pas changé de dimensions, ni de consistance. La malade qui a refusé l'opération était satisfaite de son état. Le temps d'observation après l'implantation totalise 16 mois.

## OBSERVATION XXIV

(*British Médical Journal*, Alfred A. Lœser, A. D.)

*Méno-métrorragies chez une femme porteuse d'un fibrome.*

*Dose : implantation de 600 milligr. de testostérone.*

*Résultats : disparition des ménorragies et rétablissement des règles normales.*

La malade, âgée de 43 ans, a un fibrome sous-muqueux de la grosseur du poing. Ses règles duraient 10 jours avec une abondante perte de sang. L'opération fut refusée. Le 15 octobre 1942, 12 tablettes de testostérone (chaque tablette contenant 50 milligr.) furent implantées.

Le 24 octobre, une hémorragie dura 10 jours. Après cela, il y eut une période d'aménorrhée jusqu'au 28 janvier 1943. Des règles régulières d'une durée de 5 jours survinrent, le fibrome restant inchangé. Le dernier examen eut lieu en juillet 1943.

La durée de l'observation dura 9 mois.

## OBSERVATION XXV

(*British Médical Journal*, Alfred A. Leaser, A.D.)

*Femme porteuse de plusieurs fibromes. Méno-métrorragies importantes.*

*Dose : implantation de 600 milligr. de testostérone.*

*Résultats : diminution très nette des métrorragies.*

La malade, âgée de 40 ans, a subi précédemment un curettage et a été traitée aux rayons X pour ménorragies. Durant les quelques mois qui précèdent l'examen, les règles avaient encore été très violentes durant près de 14 jours. Il y avait plusieurs fibromes dans l'utérus, presque de la grosseur d'un poing. L'opération fut refusée.

Le 1er février 1942, douze tablettes de testostérone (en tout 600 milligr.) furent implantées. Il y eut aménorrhée jusqu'au 5 juin 1942 et ensuite des règles normales durant près de 5 jours. L'examen final vers la mi-janvier 1943 révéla que le fibrome avait les mêmes dimensions qu'auparavant. Les règles étaient normales, durant cinq à six jours avec une bien moins grande perte de sang qu'auparavant.

Temps d'observation après l'implantation : près d'un an.

## OBSERVATION XXVI

(*British Médical Journal*, Alfred A. Lœser, A. D.)

*Ménorragies très importantes chez une jeune femme porteuse d'un fibrome.*

*Implantation de 600 milligr. de testostérone.*

*Les résultats manquent.*

La malade, âgée de 38 ans, avait des ménorragies, d'une telle violence, causées par un fibrome, qu'elle était incapable de travailler. Le 29 décembre 1942, 600 milligr. de propionate de testostérone furent implantés. Le sixième jour après l'implantation nous essayâmes de découvrir les tablettes dans les tissus par les rayons X. Les tablettes ne purent être détectées avec certitude, quoique l'on crut observer des ombres en forme de cristaux.

La période d'observation est trop courte pour que l'on puisse tenir compte ici de ce cas.

## OBSERVATION XXVII

Due à l'obligeance de Madame le Docteur Irène Bernard

*Méno-métrorragies progressives chez une femme porteuse d'un fibrome sous-muqueux.*

*Implantation de 200 milligr. de testostérone.*

*Résultat excellent. Cessation complète des hémorragies.*

Mademoiselle P... Gabrielle, 32 ans, réglée à 13 ans et demi tous les 18 jours pendant six jours. 4 garnitures.

Rapports à 23 ans. Stérilité volontaire.

Depuis 15 mois, méno-métrorragies d'abondance progressive.

Les règles ont chaque mois une durée qui oscille entre 15 et 24 jours. Elles sont très abondantes pendant les six premiers jours, puisque la malade est obligée d'employer jusqu'à douze garnitures par jour.

L'examen clinique montre un utérus en avant et de volume sensiblement normal, mais un peu gros et dur.

Le cul-de-sac gauche est souple et indolore. On sent dans le cul-de-sac droit une petite masse grosse comme un œuf de pigeon et qui est vraisemblablement l'ovaire. L'hystérosalpingographie montre l'existençe d'un fibrome sous-muqueux gros comme une cerise. Un curettage permet de vérifier la réalité de ce fibrome sous-muqueux.

Ce curettage ne ramène aucun débris de muqueuse.

Les hémorragies utérines reprennent quelques jours après le curettage.

De juin 1942 à janvier 1943, on pratique dix jours après la fin des règles deux implantations de testostérone libre de 200 milligr. Le résultat est immédiat et magnifique les hémorragies utérines disparaissent complètement, chaque mois les règles se produisent tout à fait normales comme durée et comme abondance, comme elles ne l'avaient jamais été depuis deux ans. Cet excellent résultat n'a pu être vérifié depuis car nous avons perdu de vue la malade.

QUATRIEME PARTIE

# RESULTATS DU TRAITEMENT DES MENO-METRORRAGIES FONCTIONNELLES PAR L'IMPLANTATION HORMONALE

## I. — L'ELIMINATION DES COMPRIMES

Les observations qui précèdent nous permettent d'affirmer que toutes les méno-métrorragies, dites fonctionnelles, que l'on observe chez les femmes à la période d'activité génitale ou à l'époque de la ménopause, tout particulièrement influencées par les implantations hormonales et que les échecs observés sont très peu nombreux.

Une des principales causes d'échec est sans conteste l'élimination plus ou moins précoce du comprimé. Celle-ci est surtout fonction de la nature du produit implanté. Les hormones estérifiées (propionates, acétates, etc.) sont beaucoup plus facilement éliminés que l'hormone pure.

Nous avons expérimenté principalement les comprimés hormonaux dits « pellets » des Laboratoires Roussel (1) et nous avons constaté que le propionate de testos-

(1) Le Professeur agrégé MAGENDIE nous a fait remarquer certains défauts dans le mode de présentation actuel des « pellets » par la Maison Roussel. Les tubes de verre devraient être très longs, pour pouvoir être sectionnés à distance du comprimé, celui-ci étant séparé du lieu d'ouverture du tube par un tampon de coton. L'emballage de chaque pellet dans un papier imperméable est une complication inutile et augmente les chances de fautes d'asepsie.

térone s'élimine au bout de quelques jours, sans suppuration ; l'acétate de testostérone s'élimine avec suppuration. En revanche la testostérone libre est parfaitement bien tolérée, mais parait avoir moins d'effets que ses esters. Les comprimés éliminés ont été souvent pesés comme on le verra plus loin ; c'est une précaution importante qui permet d'évaluer la consommation quotidienne de l'organisme.

Examinons maintenant les quelques observations où nous avons eu élimination des « pellets ».

*Observation I :* Implantation de 200 milligr. de testostérone libre Roussel, après implantation d'œstradiol. Elimination des comprimés 1 mois après, avec suppuration.

Poids des comprimés éliminés 110 milligr.

Dose d'absorption en 30 jours : 90 milligr.

*Cause de l'élimination :* inconnue.

*Observation IV :* Implantation de 200 milligr. d'acétate de testostérone.

Elimination des 2 comprimés au bout d'un mois avec suppuration. Bons résultats pendant ce mois (arrêt des hémorragies).

*Cause de l'élimination :* Nature du comprimé ?

*Observation VIII :* Implantation normale de 300 milligr. d'acétate de testostérone Roussel.

10 jours après élimination des comprimés avec suppuration.

*Cause de l'élimination :* Nature du comprimé ?

*Observation XIII :* Implantation d'un pellet 50 milligr. de progestérone Roussel après appendicectomie.

Elimination du comprimé au bout de 15 jours.

Poids du comprimé éliminé : 36 milligr.

Dose d'absorption en 15 jours : 14 milligr.

*Cause de l'élimination :* Défaut d'asepsie probable malgré les précautions prises.

*Observation X :* Implantation de 950 milligr. de propionate de testostérone.

Elimination des 2 tablettes 101 jours après l'inclusion. En les pesant on s'aperçut que sur 950 milligr. implantés, 376 milligr. de propionate de testostérone avaient été absorbés.

Cependant bons résultats.

*Cause de l'élimination :* Nature des comprimés ?

*Observation XVII :* Implantation de 100 milligr. en 2 comprimés de testostérone Ciba.

*a*) Elimination du premier comprimé au bout d'un mois.

*b*) Elimination du deuxième comprimé au bout de deux mois avec légère suppuration.

L'amélioration persistait.

*Cause de l'élimination :* inconnnue.

Nous nous trouvons donc en présence de 6 cas d'élimination de comprimés.

Pour les cas IV, VIII, X, nous pensons qu'elle est due au fait d'avoir utilisé pour l'implantation des esters de la testostérone, c'est-à-dire des « pellets » d'acétate ou de propionate.

Pour le cas XIII nous pensons qu'elle est la conséquence de l'appendicectomie subie par la malade une demi-heure avant l'implantation.

Quoique toutes les précautions d'asepsie aient été respectées, quelques germes ont du être implantés à la fin de l'opération et ont suffi à provoquer une élimination du comprimé.

Enfin pour les cas I et XVII nous n'avons pu trouver une raison valable à ces éliminations. Ont elles été dues au tissu dans lequel on a implanté, ou à l'état général local ou bien à l'équilibre hormonal des deux malades ? Nous n'en savons rien.

Les auteurs américains insistent sur le fait, qui pour eux est essentiel dans l'implantation sous-cutanée d'hormones, de ne pas traumatiser le comprimé et de lui conserver sa surface lisse et brillante, si l'on ne veut pas assister à une élimination. Est-ce une des raisons des échecs des cas I et XVII ? C'est bien possible.

En résumé, trois constatations découlent de nos observations relatives à l'élimination des « pellets » :

1° L'acétate et le propionate de testostérone sont presque toujours éliminés au bout d'un certain temps qui varie avec les sujets traités.

2° La testostérone libre est beaucoup mieux tolérée et s'élimine rarement.

3° Certaines éliminations sont dues à des causes inconnues jusqu'à ce jour.

## II. — RESULTATS OBSERVES

Si nous laissons de côté les indications exceptionnelles de l'implantation de comprimés de testostérone ou d'œstradiol, nous arrivons aux résultats suivants :

1° *A l'époque de l'activité génitale de la femme.* — Dans les méno-métrorragies de la puberté, de la jeune fille et de la femme jeune, les effets sont inconstants, mais dans la majeure partie des cas observés (observations II, IV, V, VI, IX, XI), on assiste au rétablissement normal

des règles en abondance et en durée. Mais il semble que l'on obtienne encore de meilleure guérison chez les femmes atteintes d'infantilisme génital, si l'on associe en même temps les deux implantations (œstradiol d'abord, qui déclanche les hémorragies et la testostérone ensuite qui les arrête).

2° *A la ménopause.* — Effets excellents dans les métrorragies de cause purement hormonale (préménopause). Observations XII, XIV, XV, XVI, XX.

Effets douteux lorsqu'un élément congestif et d'origine métro annexielle se surajoute aux causes hormonales des hémorragies (observations XIII, XVII).

3° *Chez les fibromateuses.* — Résultats excellents. L'implantation de testostérone à doses fortes (500, 600, 800 milligr.) agit puissamment sur les métrorragies du fibrome, qu'elle fait disparaître ou diminue considérablement : observations XXI, XXII, XXIV, XXVI, XXVII.

Sur le volume du fibrome son action est moins certaine. Mais elle améliore toujours les troubles fonctionnels qui accompagnent souvent la tumeur ; troubles urinaires, dysurie, pollakiurie, rétention, troubles intestinaux, constipation, sensations de congestion, de lourdeur au niveau du bas ventre, etc...

De plus, les dosages de folliculine faits 16 jours avant le début des règles, montrent après traitement des diminutions de 25 à 50 %.

4° Enfin on doit noter que des doses relativement faibles de testostérone ont des effets très heureux, observations VII, XIV, XVII.

Cependant chez une autre (observation XIX) effets temporaires (5 à 6 mois). Peut-être une dose plus forte, aurait-elle donné des effets plus durables.

## III. — MECANISME DU TRAITEMENT HORMONAL

Dans les méno-métrorragies fonctionnelles, de la puberté ou de la femme adulte, qui coexistent avec un utérus paraissant normal, nous avons obtenu de beaux résultats, mais nous en connaissons mal les causes et le mécanisme : suractivité folliculinique ? suractivité hypophysaire ? facteur nerveux ? anomalie de la muqueuse utérine ? Ces incidents hémorragiques fréquents chez les jeunes filles, se retrouvent également au voisinage de la ménopause.

Geist et ses collaborateurs, ayant pratiqué des biopsies avant et après le traitement par implantations hormonales, ont constaté les modifications suivantes : disparition de la phase sécrétoire dans la grande majorité des cas ; inhibition de la phase proliférative allant jusqu'à un état hypoplasique et même atrophique de la muqueuse utérine. Cette atrophie de la muqueuse, a été constatée par divers auteurs. Dans le mois qui suit la cessation du traitement, les biopsies montrent un début de régénération endométriale.

Il convient pour en avoir une idée claire, d'essayer une interprétation des résultats obtenus. On a pensé à une action sur le muscle utérin. Wislancki et Hoffmann, dès 1930, ont signalé que l'extrait testiculaire paralysait le muscle utérin. Pour Sturgis, Abarbanel et Nader, il y aurait un effet constant sur le myomètre : les contractions rythmiques que provoquent les œstrogènes seraient abolies par la testostérone : donc, il arriverait moins de sang à l'utérus et c'est ce qui expliquerait les résultats obtenus contre les ménorragies.

Abarbanel est revenu sur cette idée : pour lui la testostérone agirait par l'intermédiaire du myomètre, sur

les vaisseaux utérins ; en inhibant les contractions utérines rythmiques qui pompent le sang vers l'utérus, elle mettrait le myomètre en tension.

Il est cependant plus vraisemblable d'admettre que la testostérone exerce un effet antifolliculinique. L'injection de testostérone inhibe l'hyperhémie utérine provoquée par la folliculine chez la lapine castrée. Cette expérience cruciale a permis à H.S. Rubinstein, à Cotte et à Martin de comparer la testostérone à la progestérone. Mais il s'agit là d'une simple comparaison. En réalité son pouvoir progestéronoïde est sûrement très faible et il est incomplet. On s'est alors demandé si la testostérone n'agirait pas en inhibant l'activité gonadotrope de l'hypophyse : Ciulla, en injectant simultanément de la testostérone et du prolan, a supprimé les effets folliculino-stimulants de ce dernier. Mais dans d'autres circonstances expérimentales, la testostérone a exercé une action œstrogène ou une action gonadotrope.

Peut-être alors, l'action antifolliculinique de la testostérone s'applique-t-elle par une comparaison avec l'action antifolliculinique de la folliculine elle-même : un excès de folliculine détermine de l'aménorrhée ; l'injection de folliculine à haute dose arrête des métrorragies ; tout se passe comme si l'organisme ne pouvait tolérer plus d'une certaine quantité d'hormone sexuelle féminin ; ceci s'apparentant à la foi folliculinaire formulée par Lipschütz.

Il est très plausible aussi, que l'organisme ne puisse tolérer plus d'une certaine quantité d'hormones sexuelles sans différence de sexe et que l'hormone mâle introduite en concurrence avec l'hormone femelle, n'empêche la production de celle-ci, soit par un effet direct, soit par un relai hypophysaire.

En résumé, l'hormone mâle en implantation parait avoir deux actions : une indirecte, l'autre directe.

1° *Action indirecte* : C'est à notre avis l'action indirecte qui est la plus importante. L'hormone mâle à haute

dose freine en effet l'hypophyse et vient ainsi indirectement ralentir la sécrétion folliculinique ovarienne.

L'inclusion du cristal de testostérone, à assez forte dose, provoque une freination hypophysaire intense, un arrêt du fonctionnement ovarien, une suppression temporaire de la menstruation et une atropie de la muqueuse utérine.

2° *Action directe :* Expérimentalement, l'hormone mâle agit aussi sur la fibre musculaire utérine et empêche les contractions musculaires rythmées qui, comme on le sait, favorisent les hémorragies utérines.

## IV. — AVANTAGES DE L'IMPLANTATION HORMONALE DE TESTOSTERONE

Le gros avantage de la méthode est qu'elle permet sur la malade qui saigne, une action régulière et prolongée. Cette action durerait de 12 à 14 mois. Elle est intéressante quand on doit appliquer un traitement de longue durée. En faisant l'implantation, on aura la certitude que la malade, même la plus négligente, aura constamment à sa disposition la quantité de testostérone nécessaire.

Un autre avantage sur le mode habituel de traitement par les injections répétées de solution huileuse, c'est que : d'une part la résorption des comprimés s'étalant sur plusieurs mois, l'assujétissement aux piqûres se trouve supprimé et remplacé par une minime intervention de petite chirurgie ; d'autre part, l'imprégnation de l'organisme se fait plus régulièrement, donc plus efficace-

ment, et cela conduit à une économie sensible de principe actif, presque toujours à un succès thérapeutique là où les injections avaient plus ou moins échoué.

Si pour la malade, qui appréhende généralement les injections intra-musculaires, c'est un avantage considérable de ne plus aller se faire piquer 2 et 3 fois par semaine, pour le médecin également, quel souci de moins et quelle tranquillité d'esprit. Même à la campagne, dans son cabinet d'omnipraticien, il pourra facilement pratiquer une implantation à une cliente qui aura bien voulu l'accepter, car cette petite opération simple et bénigne, n'est freinée dans son extension que par la crainte que représente pour les malades ce mot de « petite intervention ».

Par contre elle bénéficie de la rareté des hormones en solution huileuse, ce qui incite à les remplacer par des pellets de consommation moins courante et, par conséquent, plus facile à se procurer.

Enfin troisième et dernier avantage :alors que les injections de testostérone fatiguent sérieusement les malades, et que bien souvent l'état de leur foie les empêche de continuer le traitement, nous n'avons rien constaté de semblable avec les implantations. Bien au contraire, à des doses supérieures à 300 milligrammes, les femmes traitées accusent une nette sensation d'euphonie, d'humeur mieux équilibrée, une plus grande clarté de pensée, et ce qui n'est pas à dédaigner, constatent une exacerbation de l'appétit sexuel. Ce fut même pour quelques jeunes femmes frigides que nous avons traitées par le plus grand des hasards, une véritable révélation.

## V. — INCONVENIENTS DE L'IMPLANTATION HORMONALE DE TESTOSTERONE

Après avoir décrit les bons effets produits par l'implantation de cristaux hormonaux de testostérone, signalons trois inconvénients mineurs que nous avons pu observer chez un petit nombre de malades.

En effet, dès que la dose de l'implantation hormonal dépasse 300 milligrammes, apparaissent chez certains sujets des signes évidents de masculinisation.

Le premier, est le changement de la voix qui baisse de tonalité et devient plus grave, mais sans altération anatomique des cordes vocales. Ce phénomène disparait au bout de 3 ou 4 mois.

Le deuxième est l'apparition sur le visage d'une pilosité accentuée à topographie masculine (moustache et barbe) ainsi que du lanugo qui s'efface au bout de quelque temps.

Le troisième est le développement exagéré du clitoris qui, dans certains cas, peut inquiéter la malade. Cette hypertrophie clitoridienne dure aussi longtemps que l'hormone mâle agit et cesse dès que pour une raison quelconque (élimination, extirpation ou absorption complète des « pellets ») le traitement est arrêté.

Enfin un quatrième et dernier inconvénient, d'un autre ordre celui-là, mais qui a cependant son importance, est le prix élevé des comprimés hormonaux : en voici un aperçu :

œstradiol : 16 fr. le milligramme.
testostérone : 2 fr. 60 le milligramme.
progestérone : 7 fr. 60 le milligramme.

Nous comprenons très bien pourquoi certaines malades reculent devant la somme à débourser pour un tel traitement (pour une dose courante de 500 milligr. de testostérone : 1.300 fr.). Car même les Caisses d'assurances sociales refusent la participation aux frais d'achat.

Comme on le voit, les avantages de la testostérone en inclusion dans les méno-métrorragies et les fibromes dépassent largement les inconvénients ; son emploi est facile. Déjà de nombreux gynécologues ont utilisé et utilisent depuis plusieurs années, ce nouveau mode de traitement.

A condition que le diagnostic soit bien posé et qu'on ne demande pas aux cristaux hormonaux de faire disparaître en huit jours des hémorragies qui durent souvent depuis des mois, les médecins pourront rendre service à beaucoup de malades s'ils veulent bien essayer cette thérapeutique simple et sans danger, ce que nous souhaitons très vivement.

# CONCLUSIONS

Nos résultats sont encore trop peu nombreux et trop récents pour pouvoir apporter une certitude.

Nous avons voulu seulement appeler l'attention, sur une méthode simple, d'utilisation facile et qui semble vouée à un certain avenir.

D'ores et déjà comme l'écrivait récemment M. Bedrine, « l'implantation sous-cutanée de comprimés d'hormone mâle a acquis droit de cité en gynécologie ».

Ses avantages sont nombreux :

*a*) Elle a le mérite de délivrer la malade de la sujétion des multiples injections hypodermiques qu'il faut renouveler chaque mois.

*b*) Elle supplée grandement au manque d'hormones en solution huileuse qui sont encore difficiles à se procurer à l'heure actuelle.

*c*) Elle est d'application simple et facile, ne nécessitant pas une grosse instrumentation, ni un local approprié.

*d*) Elle ne fatigue pas la malade qui supporte mieux les implantations que les injections d'hormones.

Nous appuyant sur les résultats obtenus dans les diverses observations (15 guérisons sur 27 cas publiés, soit 55 % de succès) nous pensons que l'introduction de ce traitement des méno-métrorragies fonctionnelles par l'hormone mâle, en gynécologie médicale, constitue un réel progrès et qu'il nous donne un moyen d'action efficace et inoffensif pour traiter :

1° Les méno-métrorragies fonctionnelles de la puberté, de la jeune fille, et de la femme jeune.

2° Les méno-métrorragies fonctionnelles de la préménopause et de la ménopause.

3° Les méno-métrorragies fonctionnelles des femmes porteuses de fibromes.

Au total, nous croyons qu'il faut voir dans cette méthode une thérapeutique relativement neuve, encore à l'essai, qui ne permet pas de conclusions définitives.

Il ne faut pas oublier non plus, que la voie d'absorption perlinguale est actuellement à l'étude et qu'elle est susceptible après expérience, de modifier les conclusions très temporaires que nous pouvons formuler.

## SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusément de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU :
*Le Doyen,*
R. DUPÉRIÉ

VU, BON A IMPRIMER,
*Le Président,*
E. LOUBAT

VU ET PERMIS D'IMPRIMER,
Bordeaux, le 12 Juillet 1946
*Le Recteur de l'Académie,*
A. MARCHAUD.

# BIBLIOGRAPHIE


ABARBANEL A.R. — Inhibition of estrindeprivation bleeding in rhesus monkey with testosterone dérivatives variously administered (*Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.* 44 : 452-454, juin 1940).

AMELINE A. — Résultats éloignés de quelques inclusions hormonales (Société d'Endocrinologie, séance du 27 janvier 1944. In : *Annales d'Endocrinologie,* t. 5, n° 1, an 1944, p. 44 à 45).

— Résultats éloignés de quelques inclusions hormonales (Société d'Endocrinologie, 27 janvier 1944. *Presse Médicale,* n° 9, 6 mai 1944, p. 137-138).

BÉCLÈRE Cl. — Le propionate de testosterone dans le traitement des hémorragies utérines fonctionnelles. C.R. Soc. Franç. de gynécologie, 1939-9 (1), p. 52.

— Résultats éloignés de la testosterone dans les hémorragies utérines fonctionnelles d'origine hormonale et des hémorragies par fibromyomes utérins (*Presse Méd.,* 1941, 49 (14-15), p. 166).

BENDER. — C.R. Soc. Franç. Gynéc., 4 octobre 1937, p. 222.

BINET Léon et VERLIAC François. — L'implantation sous cutanée de comprimés de propionate de testostérone. (*Echos de la Médecine,* avril 1943, n° 4, p.l. 6e colonne).

BERNARD Irène. — Sur l'implantation d'hormones (Société d'obstétrique et de gynécologie de Bordeaux, séance du 25 mai 1943. In : *Gynécologie et obstétrique,* tome 43, n°s 10-11-12, 1943, p. 184).

— Sur l'implantation d'hormones (Société d'obstétrique et de gynécologie de Bordeaux, séance du 25 mai 1943. In : *Journal de médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest,* n°s 1-2 15-30, janvier 1944, p. 28).

Chalier A. — Sur le traitement actuel des fibromes utérins. (*Revue Franç. de gynéc. et d'obst.*, juin 1942, p. 193).

Deanesley and Parkes A.S. — Further experiments on administration of hormones by subcutaneous implantation of tablets (*Lancet,* 2 : 606-608, 10 sept. 1938).

Desmarets et Mme Capitain. — De la valeur du traitement par la testostérone dans les méno métrorragies et dans les troubles de la ménopause (*Presse Méd.*, 1939, 47 (51) 1031).

Douay. — Quelques applications de la testostérone en gynécologie. (C.R. *de la Société franç. de gynéc.*, 23 mai 1938, p. 165).

— La testostérone en gynécologie (*Questions gyn. d'act.*, 1941, p. 31. *Soc. franç. de gynéc.*, mai 1941, in *Revue franç. gynéc. et obst.*, 1941, 36 (11-12), p. 333).

Dubreuil, L. Massé et M. Demange. — Fibromes et dosages hormonaux (*Revue franç. de gynéc. et d'obstétrique,* octobre 1944, p. 298).

Fabre M. — A propos de 3 volumineux fibromes métrorragiques traités par l'acétate de testostérone chez des femmes au voisinage de la ménopause. C.R. *Soc. franç. de gynécologie,* juin 1939, p. 211.

— A propos du traitement des fibromes (*Questions gynéc. d'actualité,* tome II, 1942, p. 27).

Geist S.H., Salmon U.J. Gaines J.A. — The use of testostérone proprionate in functional bleeding (*Endocrinology,* 1938, 25 (6), p. 784).

Gennes de L. — Le traitement des insuffisances glaudulaires *par les implants sous-cutanés de comprimés d'hormone* (*Paris Médical,* n°s 33-34, 30 août 1943, p. 220-222).

— Les implantations hormonales. Rapport général (sans texte) (Sté d'endocrinologie, 27 janv. 1944. In : *La Presse Médicale,* n° 9, 6 mai 1944, p. 138).

Guillot J. — Le traitement de la frigidité féminine par l'hormone mâle (*Thèse de médecine,* Bordeaux, 1946).

Greenhill J.P. Freed S.C. — Testostérone propionate for gynécologie disorders (*Western J. Singery obst. and gnec.,* 1939, 113 (7), p. 628).

Howard J.E. and Vest S.A. — Expériences cliniques sur l'hormone sexuelle mâle. Rapport préliminaire sur l'impantation de testostérone, p. 823. (*Amér. J. of Med. Sciences,* v. 198, n° 6, déc. 1939).

Huet J.A. — L'implantation sous-cutanée d'hormone technique du domaine de l'endocrinologie (*Archives hospitalières,* n°s 9-10, mai 1943, p. 153).

— L'implantation sous-cutanée d'hormone technique du domaine de l'endocrinologie. Présentation d'un appareillage nouveau. (Sté médico chirurgicale des hôpitaux libres, séance du 6 janv. 1943. In *Presse Méd.,* n° 18, 8 mai 1943, p. 246).

— Appareillage destiné à la fabrication des comprimés d'hormones et à leur utilisation en implantations sous-cutanées (Sté d'endocrinologie séance du 28 janv. 1943. In : *Annales d'endocrinologie,* t. 4, n° 1, p. 67-68).

— Les inclusions hormonales en gynécologie (Journées gynécologiques, Bordeaux, 13-14 mars 1943. In : *Journal de Médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest,* n° 7-8, 15-30 avril 1943, p. 133).

— Les inclusions hormonales en gynécologie. (Journées gynécologiques de Bordeaux, 13-14 mars 1943. In : *Gazette médicale de France,* n° 10, mai 1943).

Huet J.A. — Les inclusions hormonales en gynécologie (*Revue franç. de gynéc. et d'obstétrique,* n° 3, mars

— Les inclusions hormonales en gynécoogie (*Revue franç. de gynéc. et d'obstétrique,* n° 3, mars 1944. 1944, p. 105-108).

— Les inclusions hormonales en gynécologie (Journées gynécologiques de Bordeaux, 13-14 mars 1943. In : *La gynécologie,* juillet-août 1943, p. 106).

Kaufmann C. — Die Behandlung der Elerstocksinsuffizienz durch Keiderndrüsenhormone (*Arch. f. Gynäk* 166 : 113-131, 1938).

Laroche Guy. — L'hormone mâle en thérapeutique gynécologique (*Revue franç. de gynéc. et obst.,* juillet-septembre 1944, p. 241).

Lévy Claude. — La testostérone dans le traitement des fibromes utérins (*Thèse médecine,* Paris, 1939).

Lipschutz, L. Vargas et O. Ruz. — Antitumorigénic action of testosterone (*Lancet,* p. 867, n° 6060, 21 octobre 1939).

Loeser A.A. — Subcutaneous implantation of female and male hormone in tablet form in women (*Brit. M.J.,* 479-482, 23 mars 1940).

Lyford G. — Preliminary report ou « phasing » of hypodermic hormones in treatment of functional gynécologica condition (*J. Med.* 19 : 135-138, may 1938).

Mazer Ch., Mazer M. — Treatment of dysfunctional uterine bleeding with testosterone propionate (*Endocrinology,* 1939, 24 (5), p. 599).

Metivet G. — A propos du traitement des fibromes utérins et des hémorragies utérines (*Monde médical,* 1939, 49 (935) 535).

Michon P. — Trocart pour implantation et comprimés hormonaux (Duffaud, constructeur, 11, rue Dupuytren, Paris. In : *Presse Médicale,* 9 octobre 1943, n° 38, p. 566).

Mishell D.R. — Clinical study of progesterone therapy by pellet implantation (treatment uterus hemorrhage) (*Am. J. obst. et gynec.* 41 : 687-693, avril 1941).

Palmer et Moricard. — A propos d'un cas de myome sous-muqueux traité par la testostérone. C.R. *Soc. Franç. gynéc.*, 1938, 8 (7), p. 300).

Parkes *A.S.* — Effective absorption of hormones (*Brit. Med. Journal*, 19 fév. 1938, p. 371-373).

Perret-Gentil G. — Implantations sous-cutanées d'hormones mâles dans les troubles de la ménopause (*Schweizerische Medizinische wochenschrift*, A. 75, n° 50, 15 décembre 1945).

Pierra et Erlande. — La place de l'hormone mâle en gynécologie (*Revue franç. de gynec. et obst.*, 1940, 35 (3-4) 97).

Poumailloux M. — Implantation sous-cutanée d'hormones génitales chez la femme (*Paris médical*, n° 42, p. 324, 20 octobre 1942).

Ravina A. et Verriez. — L'implantation sous-cutanée de comprimés d'hormone (*Presse médicale*, 27-30 août 1941, p. 925-926).

Salmon N.J., Geist S.H., Gaines J.A., Walter R.I. — Treatment of abnormal uterine bleeding with androgens : therapeutic evaluation of testosterone propionate methyl testosterone, ethinyl testosterone and androgens implantation (*Am. J. obst. et gynec.* 41 : 991-1009, juin 1941).

Schreus H.T. — Aperçus généraux de la technique et du dosage dans l'implantation de cristaux d'hormone (*Klin wschrft*, 16 oct. 1943. In : *Le Progrès médical*, 10 décembre 1943, n° 23).

Semo Moreno. — Les méno métrorragies fonctionnelles (*Thèse Médecine*, 1945, Bordeaux).

Silberman D., Radman H.M., Abarbanel A.R. — Use of testosterone propionate in treatment of menopausal patient, with preliminary report on/use pellets of crystalline testosterone propionate (*Ann. J. obst. gynec.* 39 : 332-335, févr. 1940).

Sturgis W.C., Abarbanel A.R. et Nader D.S. — Treatment of menometrorhagia with testosterone propionate preliminary report (*Am. J. obst. et gynec.* 39 : 102-106, janvier 1940).

Tachezy. — Quelques cas gynécologiques traités par implantations d'hormone (*Gaz. Lekar, Cesk.* H. 15, 5. 397, 83.

Turpault M. — L'hormone mâle chez la femme (*La Gynécologie,* mai 1939).

— Traitement des fibromes par l'hormone mâle (*Gyn. et obst.,* 1943, 43 (1 à 3), p. 9).

— Posologie de la testostérone chez la femme et ses modes d'administration (*Questions gynéc. d'act.,* 1941 (1) 42.

— Réflexions sur les implantations de testostérone chez la femme (*Questions gynéc. d'actualité,* tome III, fasc. I, p. 68).

— Implantation sous-cutanée d'hormone (surtout testostérone) (Sté d'endocrinologie, 27 janv. 1944. In: *La Presse Médicale,* n° 9, 6 mai 1944, p. 138, et *Annales d'endocrinol.,* t. s. n° 1, 1944, p. 49 à 50.

— Inclusions de cristaux de testostérone chez la femme (Journées de gynécologie de Paris, 1943,. In : *Revue franç. de gynécologie et d'obst.,* n° 10, octobre 1943, p. 288).

Varangot J. — Les tumeurs de la granulosa (*Thèse de Médecine,* Paris, 1937).

Vest S.A. et Howard J.E. — Clinical experiments with androgens ; method of implantation of crystalline testosterone (*J.A.M.A.* 43 : 1869, 1872, 18 nov. 1938).

Vest S.A., Drew J.E. et Longworthy. — Implantation of crystalline testostérone in the monkey (*Endocrinol.,* vol. 26, 1940).

VIGNES H. — Emploi de la testostérone dans les menorragies et les metrorragies (*Presse médicale*, 1941 (64-65), p. 826).

WARWICK et A.S. PARKES. — Absorption of progresterone and desoxycorticosterone from tablets implanted subcutaneously (*Lancet*, 2 mars 1940, p. 406).

ZUCKERMANN. — *Lancet*, 1939, sept. 18.th., p. 676.

# TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS ..... 9

PREMIERE PARTIE :

L'IMPLANTATION HORMONALE

1° *Introduction* ..... 11

2° *Historique de la méthode des implantations hormonales* ..... 13

3° *Préparation des comprimés hormonaux* ..... 15

4° *Technique des implantations hormonales* ..... 17

5° *Devenir du transplant hormonal* ..... 22

DEUXIEME PARTIE :

TRAITEMENT DES MÉNO-MÉTRORRAGIES FONCTIONNELLES PAR L'IMPLANTATION D'HORMONE MALE

1° *Les méno-métrorragies fonctionnelles et leur diagnostic* ..... 27

2° *L'implantation d'hormone mâle dans le traitement des méno-métrorragies de la puberté et de la jeune fille* ..... 30

3° *L'implantation d'hormone mâle dans les troubles de la ménopause* ..... 34

4° *L'implantation d'hormone mâle dans le traitement des hémorragies des fibromes* ..... 35

TROISIEME PARTIE :

LES OSBSERVATIONS ..... 41

1° *Les méno-métrorragies de la femme en période d'activité génitale* ..... 42

2° *Les méno-métrorragies de la pré-ménopause et de la ménopause* ..... 51

2° *Les méno-métrorragies des femmes porteuses d'un ou de plusieurs fibromes* ..... 60

QUATRIEME PARTIE :

RÉSULTATS DU TRAITEMENT DES MÉNO-MÉTRORRAGIES PAR L'IMPLANTATION D'HORMONE MALE

1° *L'élimination des comprimés* ..... 67

2° *Résultats observés* ..... 70

3° *Mécanisme du traitement hormonal* ..... 72

4° *Avantage de l'implantation hormonale de testostérone* ..... 74

5° *Inconvénients de l'implantation hormonale de testostérone* ..... 76

CONCLUSIONS ..... 78

BIBLIOGRAPHIE ..... 81